

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 703 709**

51 Int. Cl.:

**C07D 207/48** (2006.01)

**A61K 31/40** (2006.01)

**A61K 31/095** (2006.01)

**C07D 207/30** (2006.01)

**C07D 207/335** (2006.01)

**C07D 207/36** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.04.2016 PCT/KR2016/004411**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.11.2016 WO16175555**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.04.2016 E 16786741 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.11.2018 EP 3197867**

54 Título: **Nuevos derivados del 4-metoxipirrol o sus sales y composición farmacéutica que los comprende**

30 Prioridad:

**27.04.2015 KR 20150058712**

**03.02.2016 KR 20160013588**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**12.03.2019**

73 Titular/es:

**DAEWOONG PHARMACEUTICAL CO., LTD.  
(100.0%)  
244, Galmachi-ro Jungwon-gu Seongnam-si  
Gyeonggi-do 13211, KR**

72 Inventor/es:

**LEE, CHUN HO;  
LEE, SEUNG CHUL;  
LEE, YEON IM;  
EOM, DEOK KI;  
HAN, MI RYEONG y  
KOH, EUN JI**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

ES 2 703 709 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Nuevos derivados del 4-metoxipirrol o sus sales y composición farmacéutica que los comprende

**Campo técnico**

La presente invención se refiere a un derivado del 4-metoxipirrol o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y una composición farmacéutica que los contiene.

**Antecedentes de la técnica**

La úlcera del tracto gastrointestinal, la gastritis y la esofagitis péptica se generan cuando se rompe el equilibrio entre los factores ofensivos (por ejemplo, ácido gástrico, pepsina de la bacteria *Helicobacter*, estrés, alcohol y tabaco, etc.) y los factores defensivos (por ejemplo, mucosa gástrica, bicarbonato, prostaglandina, el grado de suministro sanguíneo, etc.). Por lo tanto, un agente terapéutico para tratar el daño gastrointestinal, tal como la úlcera del tracto gastrointestinal, la gastritis y la esofagitis péptica, se divide en un fármaco para inhibir los factores ofensivos y un fármaco para aumentar los factores defensivos. Como fármaco para inhibir los factores ofensivos se conocen un antiácido, un fármaco anticolinérgico, un antagonista del receptor del H<sub>2</sub>, un inhibidor de la bomba de protones (PPI), un antagonista de la bomba de ácido (APA) también denominado inhibidor de la bomba de protones reversible y similares. Por ejemplo, como fármacos que tienen actividad antagonista de la bomba de ácido gástrico el documento WO2006/025716 describe derivados de la pirrol[2,3-c]piridina y el documento WO2007/072146 describe derivados del bencimidazol. Además, el documento WO2006/036024 describe derivados del pirrol que tienen actividad inhibitoria de la bomba de protones reversible. El documento de Arikawa *et al*, (*Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 25 (2.015) 2.037-2.040) describe varios heterociclos de cinco eslabones análogos de un derivado del 1-sulfonilpirrol bloqueador de ácido competitivo con potasio. El documento de Nishida *et al*, (*Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 20 (2012) 3925-3938) describe la síntesis y actividades inhibitorias de la ATPasa H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> y la acción inhibitoria de los derivados de pirrol. El documento EP1803709 describe compuestos de los que se informa que son inhibidores de la bomba de protones en el cuerpo. El documento CA2891523 se refiere a un derivado de la pirrolsulfamida y su uso como agente terapéutico, particularmente como inhibidor de la secreción del ácido gástrico y bloqueadores de ácido competitivos con potasio (P-CABs). El documento de Blangetti *et al*, (*Organic Letters*. Vol. 11, N° 17 (2.009) 3.914-3.917) describe un enfoque estereoselectivo de la síntesis de (E)-alcoxidienilaminas a partir de acetales  $\alpha,\beta$ -insaturados y ariliminas.

Por otra parte, se ha informado de que la úlcera del tracto gastrointestinal, la gastritis y la esofagitis péptica producen úlceras incluso sin un aumento en la secreción de ácido gástrico. Por lo tanto, se cree que, a medida que el factor ofensivo aumenta, una reducción en el factor defensivo debida a un cambio patológico de la mucosa gástrica tiene un papel importante en la aparición de las úlceras gástricas. Por lo tanto, además de los fármacos para inhibir los factores ofensivos, se usan fármacos para aumentar los factores defensivos para el tratamiento de la úlcera del tracto gastrointestinal y la gastritis. Como los fármacos para aumentar los factores defensivos, se conocen fármacos protectores de la mucosa que se unen al sitio de la úlcera para formar una membrana fisicoquímica y fármacos que promueven la síntesis y la secreción de moco.

Por otra parte, se sabe que la *Helicobacter Pylori* (*H. Pylori*) que es una bacteria presente en el estómago, produce gastritis crónica, úlcera gástrica, úlcera duodenal y similares, y un gran número de pacientes con daños gastrointestinales están infectados con *H. Pylori*. Por lo tanto, estos pacientes deben tomar antibióticos, tales como la claritromicina, amoxicilina, metronidazol o tetraciclina, junto con agentes antiulcerosos tales como un inhibidor de la bomba de protones o un antagonista de la bomba de ácido. Consecuentemente, se ha informado de varios efectos secundarios.

Por lo tanto, hay una necesidad de desarrollar fármacos antiulcerosos que inhiban la secreción del ácido gástrico (por ejemplo, la actividad inhibitoria de la bomba de protones) y aumenten los factores defensivos (por ejemplo, un aumento en la secreción de moco) y al mismo tiempo tengan actividad de erradicación frente a la *H. Pylori*.

Además, también se han realizado estudios sobre el receptor acoplado a proteínas G (GPCR) que puede producir varias enfermedades.

Específicamente, la 5-hidroxitriptamina (5-HT, serotonina) es un factor eficaz del tracto gastrointestinal, un regulador de las plaquetas y un neurotransmisor del sistema nervioso central, derivado del triptófano y puede influir en casi todas las funciones fisiológicas y de comportamiento, tales como la emoción, el apetito, la cognición, el vómito, la función del sistema endocrino, la función del sistema digestivo, la función motora, neurotrófica, la percepción, la función de la sensación, el sexo, el sueño y la función cardiovascular.

De este modo, la 5-HT está implicada en varias funciones y se sabe que la razón es debida a los cuerpos celulares que contienen 5-HT que están agrupados en los núcleos del tallo encefálico, una estructura anatómica del sistema serotoninérgico que tiene una gran neurita que influye en todas las áreas del tubo neural del sistema nervioso central, una variedad molecular de varios subtipos de receptores de la 5-HT presentes en la membrana celular, y una distribución citológica característica (Mohammad-Zadeh, L. F.; Moses, L.; Gwaltney-Brant, S. Serotonin: a review, *J. Vet. Pharmacol. Therap.* (2.008) 31, 187-199. Glennon, R. A.; Dukat, M.; Westkaemper, R. B. *Psychopharmacology – The Fourth Generation of Progress*).

Estos receptores de la 5-HT se clasifican en siete familias (5-HT1 a 5-HT7) que incluyen 14 subtipos de receptor, que dependen de patrones estructurales, funcionales y farmacológicos, entre los que, excepto para el receptor 5-HT3 que es la apertura/cierre del paso del ligando, todos los receptores corresponden a GPCR. En particular, los receptores 5-HT2 se clasifican en receptores 5-HT2A, 5-HT2B y 5-HT2C, y todos estos receptores aumentan la producción de 1,4,5-trifosfato de inositol (IP3) mediante la activación de la fosfolipasa C (PLC). Por lo tanto, recientemente se ha sabido que la mayoría de los fármacos que se usan para el tratamiento de los trastornos psiquiátricos (por ejemplo, depresión, trastorno bipolar, esquizofrenia, autismo, neurosis obsesiva-compulsiva, trastorno de ansiedad, etc.) actúan a través del mecanismo serotoninérgico. Además, se ha informado de que enfermedades tales como la migraña, la hipertensión, los trastornos alimentarios y el síndrome del colon irritable (IBS) también están asociados con la 5-HT.

Por otra parte, la acetilcolina es un neurotransmisor del sistema nervioso autónomo y actúa tanto sobre el sistema nervioso central como sobre el sistema nervioso periférico, afectando de este modo al cerebro y al sistema muscular. Dicho receptor de la acetilcolina se puede dividir en el receptor nicotínico de la acetilcolina (nAChR) como un receptor iónico y receptor muscarínico de la acetilcolina (mAChR) como un receptor de metabolitos. Entre ellos, se identificó que el receptor muscarínico de la acetilcolina (mAChR) incluía cinco distintos subtipos de receptor, cada uno de los cuales se denomina receptores M1 a M5, y estos corresponden también a GPCR.

En particular, los receptores M1 están presentes en el córtex cerebral del hipocampo y están implicados en el nervio autonómico, la glándula salivar, la secreción gástrica y similares. Los receptores M2 están presentes en el corazón, el córtex cerebral y el hipocampo y están implicados en una disminución de la frecuencia cardiaca, una reducción de la fuerza de contracción atrial, una disminución de la velocidad de conducción del nodo AV y similares. Específicamente, cuando se expone a la acetilcolina durante hasta pocos segundos, las neuronas piramidales del córtex se inhiben a través del receptor muscarínico M1 unido a la subunidad alfa de las proteínas G de tipo Gq. Por lo tanto, cuando el receptor M1 se activa, el calcio almacenado en las células se libera para que se produzca la conducción de potasio activada por la liberación del calcio, con lo que se puede inhibir el disparo de las neuronas piramidales.

Mediante la inhibición de la acción de estos receptores M1 y M2 se pueden prevenir o tratar varias enfermedades. Específicamente, como agentes terapéuticos para inhibir la acción de los receptores M1 se conocen un agente terapéutico para el tratamiento de una úlcera péptica, tal como la pirenzepina, usando los efectos de prevenir la secreción del ácido gástrico y reducir los calambres estomacales y un agente terapéutico para el tratamiento de la neuropatía diabética usando el efecto de reducir la velocidad de la conducción nerviosa y prevenir la alodinia táctil y la hipoalgesia térmica, y similares. Como agentes terapéuticos para inhibir la acción de los receptores M2, se conocen un agente terapéutico para el tratamiento de la vejiga hiperactiva usando los efectos de inhibición de las reacciones alérgicas inducidas por los receptores M2 y un agente terapéutico para el tratamiento del asma, y similares. Por lo tanto, es evidente que es probable que el antagonista muscarínico de la acetilcolina se desarrolle como agente terapéutico para el tratamiento de enfermedades tales como la úlcera péptica, la neuropatía diabética, el asma y la vejiga hiperactiva.

Consecuentemente, con el fin de prevenir y tratar enfermedades asociadas con la 5-HT y la acetilcolina es necesario estudiar compuestos que pueden presentar una acción inhibitoria sobre su GPCR, particularmente la 5-HT2A y los receptores muscarínicos M1 y M2.

Dadas las circunstancias anteriores, los inventores han realizado numerosos estudios y han encontrado que los derivados del 4-metoxipirrol o sus sales farmacéuticamente aceptables tienen una excelente actividad antiulcerosa (es decir, actividad inhibitoria de la bomba de protones, etc.) y actividad de erradicación frente a *H. Pylory* y, por lo tanto, son útiles en la prevención y el tratamiento del daño gastrointestinal debido a la úlcera del tracto gastrointestinal, la gastritis, la esofagitis péptica o la *H. Pylory*. Además, los inventores han encontrado que estos derivados del 4-metoxipirrol o sus sales farmacéuticamente aceptables presentan actividades inhibitorias frente a los GPCR que producen las enfermedades, por ejemplo 5-HT2A, los receptores muscarínicos M1 y M2 y similares y, por lo tanto, pueden ser usados efectivamente para la prevención y el tratamiento del receptor de la 5-HT o las enfermedades mediadas por el receptor muscarínico de la acetilcolina. La presente invención ha sido concluida en base a dichos descubrimientos.

## Descripción detallada de la invención

### Problema técnico

Un objetivo de la presente invención es proporcionar un derivado del 4-metoxipirrol o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y una composición farmacéutica que los comprenden.

### Solución técnica

Según un modo de realización de la presente invención, se proporciona un derivado del 4-metoxipirrol, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, que tiene actividad antiulcerosa (es decir, actividad inhibitoria de la bomba de protones, etc.), actividad de erradicación frente a la *H. Pylory* y actividad inhibitoria frente a los GPCR.

Según un modo de realización de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica para la prevención y el tratamiento del daño gastrointestinal debido a la úlcera del tracto gastrointestinal, la gastritis, la

esofagitis péptica o la *H. Pylory*, que comprende el compuesto mencionado anteriormente o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

5 Según un modo de realización de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica para la prevención y el tratamiento de las enfermedades mediadas por el receptor de la 5-HT o mediadas por el receptor muscarínico de la acetilcolina, que comprende el compuesto mencionado anteriormente o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

### Efectos ventajosos

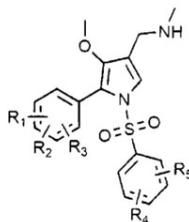
10 Los compuestos según la presente invención, es decir los derivados del 4-metoxipirrol o sus sales farmacéuticamente aceptables, no solo presentan excelente actividad inhibitoria de la bomba de protones, actividad inhibitoria del daño gástrico y efectos potenciadores de factor defensivo, sino que también presentan una excelente actividad de erradicación frente a la *H. Pylory*. Por lo tanto, los derivados del 4-metoxipirrol o sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden usar eficazmente para la prevención y el tratamiento del daño gastrointestinal debido a la úlcera del tracto gastrointestinal, la gastritis, la esofagitis péptica o la *H. Pylory*. Además, los compuestos según la presente invención, es decir los derivados del 4-metoxipirrol o sus sales farmacéuticamente aceptables, presentan actividades inhibitorias frente al GPCR y, por lo tanto, pueden ser usados eficazmente para la prevención y el tratamiento de las enfermedades mediadas por el receptor de la 5-HT o mediadas por el receptor muscarínico de la acetilcolina.

### Descripción detallada de los modos de realización

La presente invención está definida por las reivindicaciones.

20 La descripción proporciona un compuesto representado por la siguiente fórmula química 1 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables:

[Fórmula química 1]



en la fórmula química 1,

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son, cada uno de ellos independientemente, hidrógeno o halógeno,

25 R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> son, cada uno de ellos independientemente, hidrógeno, halógeno, alquilo de C<sub>1-4</sub>, alcoxi de C<sub>1-4</sub>, haloalquilo de C<sub>1-4</sub> o haloalcoxi de C<sub>1-4</sub>,

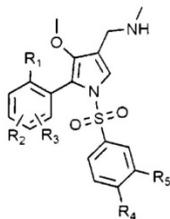
con la condición de que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> no pueden ser hidrógeno simultáneamente, y R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> no pueden ser hidrógeno simultáneamente.

Preferiblemente, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son, cada uno de ellos independientemente, hidrógeno, flúor o cloro.

30 También preferiblemente, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> son, cada uno de ellos independientemente, hidrógeno, cloro, flúor, metilo, trifluorometilo, metoxi o difluorometoxi.

Según la invención, los compuestos mencionados anteriormente pueden ser representados por la fórmula química 1-1 siguiente:

[Fórmula química 1-1]



35 en la fórmula química 1, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> pueden ser, cada uno de ellos independientemente, hidrógeno o halógeno. Sin embargo, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> no pueden ser hidrógeno simultáneamente.

Preferiblemente, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son, cada uno de ellos independientemente, hidrógeno, flúor o cloro.

También preferiblemente, R<sub>1</sub> es halógeno, y R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son, cada uno de ellos independientemente, hidrógeno o halógeno.

5 Preferiblemente además, R<sub>1</sub> es flúor, y R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son, cada uno de ellos independientemente, hidrógeno, flúor o cloro; o R<sub>1</sub> es cloro y R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> pueden ser hidrógeno.

En la fórmula química 1-1, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> son, cada uno de ellos independientemente, hidrógeno, halógeno, alquilo de C<sub>1-4</sub>, alcoxi de C<sub>1-4</sub>, haloalquilo de C<sub>1-4</sub> o haloalcoxi de C<sub>1-4</sub>. Sin embargo, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> no pueden ser hidrógeno simultáneamente.

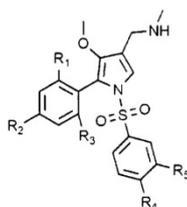
Preferiblemente, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> son, cada uno de ellos independientemente, hidrógeno, cloro, flúor, metilo, trifluorometilo, metoxi o difluorometoxi.

10 También preferiblemente, R<sub>4</sub> es hidrógeno, R<sub>5</sub> es cloro, flúor, metilo, trifluorometilo, metoxi o difluorometoxi; o R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> pueden ser, cada uno de ellos independientemente, cloro o flúor.

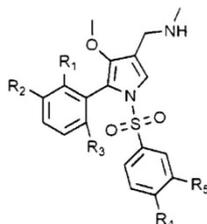
Preferiblemente además, R<sub>1</sub> es flúor, y R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son, cada uno de ellos independientemente, hidrógeno o flúor, R<sub>4</sub> es hidrógeno, y R<sub>5</sub> puede ser cloro o trifluorometilo.

15 Según un modo de realización, los compuestos mencionados anteriormente se pueden elegir entre el grupo representado por las siguientes fórmulas químicas 1-2 a 1-4, pero no están limitados a ellos.

[Fórmula química 1-2]

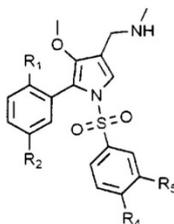


[Fórmula química 1-3]



20

[Fórmula química 1-4]



Según un modo de realización, los compuestos mencionados anteriormente se eligen entre el grupo que consiste en los siguientes compuestos:

- 1) 1-(5-(2-fluorofenil)-4-metoxi-1-((3-clorofenil)sulfonyl)-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina;
- 25 2) 1-(5-(2-fluorofenil)-4-metoxi-1-((3-(trifluorometil)fenil)sulfonyl)-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina;
- 3) 1-(5-(2-fluorofenil)-4-metoxi-1-((3-metoxifenil)sulfonyl)-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina;
- 4) 1-(5-(2-fluorofenil)-4-metoxi-1-((3-difluorometoxifenil)sulfonyl)-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina;

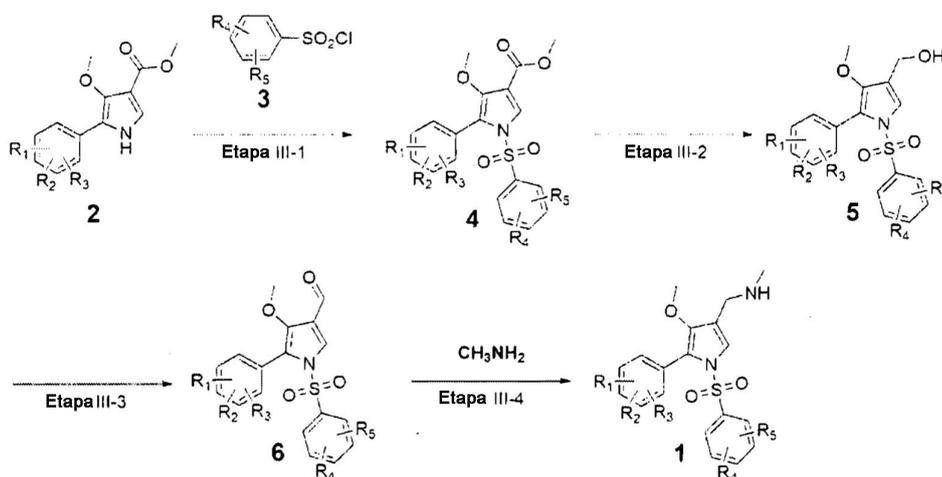
- 5) 1-(5-(2-clorofenil)-4-metoxi-1-((3-metoxifenil)sulfonil)-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina;
- 6) 1-(5-(2-fluoro-4-clorofenil)-4-metoxi-1-((3-clorofenil)sulfonil)-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina;
- 7) 1-(5-(2-fluoro-4-clorofenil)-4-metoxi-1-((3-(trifluorometil)fenil)sulfonil)-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina;
- 8) 1-(5-(2,4-difluorofenil)-1-((3-fluorofenil)sulfonil)-4-metoxi-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina;
- 5 9) 1-(5-(2,4-difluorofenil)-1-((3-(trifluorometil)fenil)sulfonil)-4-metoxi-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina;
- 10) 1-(5-(2,4-difluorofenil)-1-((3-metilfenil)sulfonil)-4-metoxi-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina;
- 11) 1-(5-(2,4-difluorofenil)-1-((3-metoxifenil)sulfonil)-4-metoxi-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina;
- 12) 1-(5-(2,4-difluorofenil)-1-((3-difluorometoxifenil)sulfonil)-4-metoxi-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina;
- 13) 1-(5-(2,6-difluorofenil)-1-((3-fluorofenil)sulfonil)-4-metoxi-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina;
- 10 14) 1-(5-(2,6-difluorofenil)-1-((3-clorofenil)sulfonil)-4-metoxi-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina;
- 15) 1-(5-(2,6-difluorofenil)-1-((3-(trifluorometil)fenil)sulfonil)-4-metoxi-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina;
- 16) 1-(5-(2,6-difluorofenil)-1-((3-metilfenil)sulfonil)-4-metoxi-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina;
- 17) 1-(5-(2,6-difluorofenil)-1-((3-metoxifenil)sulfonil)-4-metoxi-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina;
- 18) 1-(5-(2,6-difluorofenil)-1-((3-cloro-4-fluorofenil)sulfonil)-4-metoxi-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina;
- 15 19) 1-(5-(2,6-difluorofenil)-1-((3,4-difluorofenil)sulfonil)-4-metoxi-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina;
- 20) 1-(5-(2-fluoro-6-clorofenil)-1-((3-fluorofenil)sulfonil)-4-metoxi-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina;
- 21) 1-(5-(2-fluoro-6-clorofenil)-1-((3-clorofenil)sulfonil)-4-metoxi-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina;
- 22) 1-(1-((3-fluorofenil)sulfonil)-4-metoxi-5-(2,4,6-trifluorofenil)-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina;
- 23) 1-(1-((3-clorofenil)sulfonil)-4-metoxi-5-(2,4,6-trifluorofenil)-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina;
- 20 24) 1-(1-((3-trifluorometilfenil)sulfonil)-4-metoxi-5-(2,4,6-trifluorofenil)-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina;
- 25) 1-(1-((3-metoxifenil)sulfonil)-4-metoxi-5-(2,4,6-trifluorofenil)-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina;
- 26) 1-(1-((3,4-difluorofenil)sulfonil)-4-metoxi-5-(2,4,6-trifluorofenil)-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina;
- 27) 1-(1-((3-fluorofenil)sulfonil)-4-metoxi-5-(2,3,6-trifluorofenil)-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina;
- 28) 1-(1-((3-clorofenil)sulfonil)-4-metoxi-5-(2,3,6-trifluorofenil)-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina;
- 25 29) 1-(1-((3-trifluorometilfenil)sulfonil)-4-metoxi-5-(2,3,6-trifluorofenil)-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina;
- 30) 1-(1-((3-metoxifenil)sulfonil)-4-metoxi-5-(2,3,6-trifluorofenil)-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina;
- 31) 1-(5-(2,5-difluorofenil)-1-((3-fluorofenil)sulfonil)-4-metoxi-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina;
- 32) 1-(5-(2,5-difluorofenil)-1-((3-trifluorometilfenil)sulfonil)-4-metoxi-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina; y
- 33) 1-(5-(2,5-difluorofenil)-1-((3-metoxifenil)sulfonil)-4-metoxi-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina.
- 30 El compuesto representado por la fórmula química 1 o una de sus sales puede tener un grupo sustituyente que contiene un átomo asimétrico. En este caso, el compuesto de la fórmula química 1 o una de sus sales puede estar presente como un isómero óptico tal como (R), (S) o racemato (R,S). Por lo tanto, a menos que se especifique de otra forma, el compuesto de la fórmula química 1 o una de sus sales incluye todos los isómeros ópticos tales como (R), (S) o racemato (R,S).
- 35 El compuesto representado por la fórmula química 1 puede estar en forma de una sal farmacéuticamente aceptable. La sal incluye sales de adición de ácido, por ejemplo, sales derivadas de ácidos inorgánicos, tales como el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido sulfámico, el ácido fosfórico o el ácido nítrico, y sales derivadas de ácidos orgánicos, tales como el ácido acético, el ácido propiónico, el ácido succínico, el ácido glicólico, el ácido esteárico, el ácido maleico, el ácido hidroximaleico, el ácido fenilacético, el ácido glutámico, el ácido benzoico, el ácido salicílico, el ácido sulfanílico, el ácido 2-acetoxibenzoico, el ácido fumárico, el ácido toluenosulfónico, el ácido
- 40

metanodisulfónico, el ácido etanodisulfónico, el ácido oxálico o el ácido trifluoroacético. Preferiblemente, la sal puede ser una sal de hidrocloreuro o de fumarato.

Como ejemplo, el compuesto representado por la fórmula química 1 se puede preparar por el método mostrado en el siguiente esquema de reacción 1:

5

[Esquema de reacción 1]

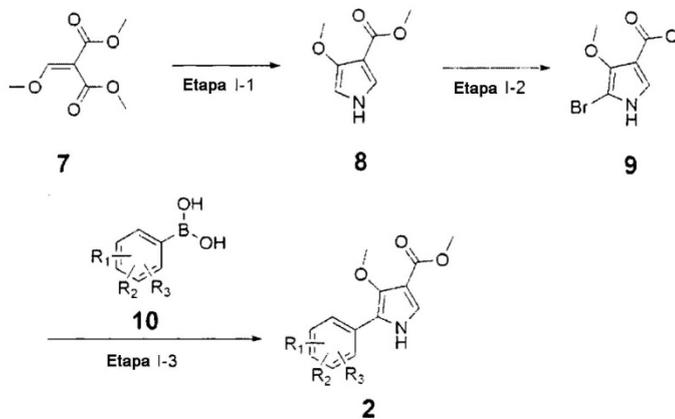


en el esquema de reacción 1, R<sub>1</sub> a R<sub>5</sub> son como se han definido anteriormente.

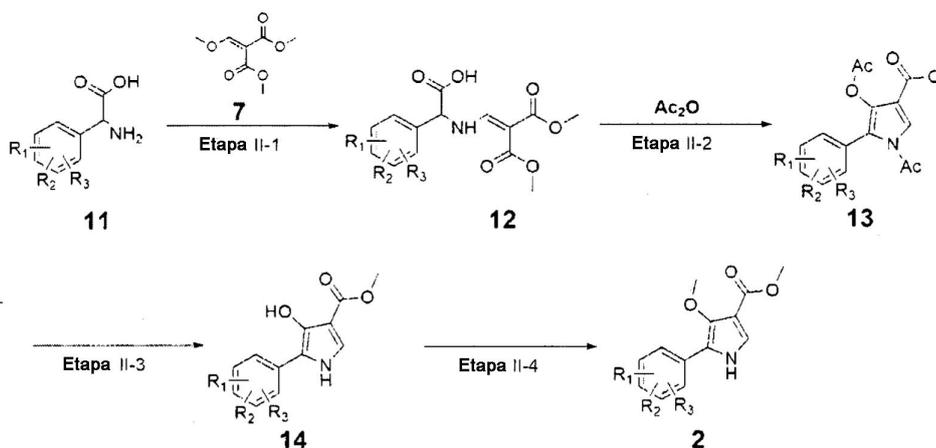
Además, el compuesto representado por la fórmula química 2 en el esquema de reacción 1 puede prepararse por el método mostrado en los siguientes esquemas de reacción 2 ó 3.

10

[Esquema de reacción 2]



[Esquema de reacción 3]



en los esquemas de reacción 2 y 3, R<sub>1</sub> a R<sub>3</sub> son como se han definido anteriormente y "Ac" significa acetilo.

En primer lugar, el método representado por el esquema de reacción 2 que puede preparar los compuestos de la fórmula química 2, se puede llevar a cabo mediante las etapas I-1 a I-3.

5 La etapa I-1 es una etapa de reacción del 2-(metoximetil)malonato de dimetilo representado por la fórmula química 7 con isocianato de tosilmetilo para preparar un compuesto representado por la fórmula química 8, la cual es una etapa de reacción de ciclación del pirrol. La reacción se puede llevar a cabo en un disolvente orgánico, tal como el acetonitrilo.

La etapa I-2 es una etapa de bromación del compuesto representado por la fórmula química 8 para preparar un compuesto representado por la fórmula química 9. La bromación puede llevarse a cabo usando un reactivo, tal como la N-bromosuccinimida (NBS), que puede introducir bromo en la posición de hidrógeno del pirrol en el compuesto representado por la fórmula química 8. Además, la reacción puede llevarse a cabo en un disolvente orgánico, tal como el tetrahidrofurano.

10 La etapa I-3 es una etapa de reacción del compuesto representado por la fórmula química 9 con el compuesto representado por la fórmula química 10, en presencia de un catalizador metálico, para preparar un compuesto representado por la fórmula química 2. Como catalizador metálico se puede usar un catalizador convencional de paladio (Pd). Ejemplos no limitantes de ellos pueden incluir Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, Pd(OAc)<sub>2</sub>, PdCl<sub>2</sub>, PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, PdBr<sub>2</sub>, Pd(acac)<sub>2</sub>, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, Pd(dba)<sub>2</sub> y similares. Aquí, "Ph" significa fenilo, "acac" significa acetilacetato y "dba" significa dibencilidenacetona. Además, la reacción puede llevarse a cabo en un disolvente polar, tal como metanol, etanol, ter-butanol, acetona, dimetilformamida, acetonitrilo o agua.

15 Alternativamente, los compuestos de la fórmula química 2 pueden prepararse mediante el esquema de reacción 3, y el método representado por el esquema de reacción 3 puede llevarse a cabo mediante las etapas II-1 a II-4.

20 La etapa II-1 es una etapa de reacción del compuesto representado por la fórmula química 11 con el 2-(metoximetil)malonato de dimetilo representado por la fórmula química 7 para preparar un compuesto representado por la fórmula química 12. La reacción se puede llevar a cabo en un disolvente alcohólico, tal como metanol, etanol o ter-butanol, durante 1 a 4 horas.

25 La etapa II-2 es una etapa de reacción del compuesto representado por la fórmula química 12 con anhídrido acético (Ac<sub>2</sub>O) para preparar un compuesto representado por la fórmula química 13, que es una etapa de reacción de ciclación del pirrol. La reacción puede llevarse a cabo en presencia de una base, tal como la trietilamina, durante 1 a 2 horas.

30 La etapa II-3 es una etapa de hidrólisis del compuesto representado por la fórmula química 13 para preparar un compuesto representado por la fórmula química 14. Mediante esta etapa se puede introducir un grupo hidroxilo en el pirrol. Además, la hidrólisis puede llevarse a cabo usando una base, tal como el hidróxido de sodio, durante 10 minutos a 30 minutos.

35 La etapa II-4 es una etapa de metilación del compuesto representado por la fórmula química 14 para preparar un compuesto representado por la fórmula química 2. La metilación puede llevarse a cabo usando un agente de metilación, tal como el trimetilsililidiazometano (TMS-CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub>), o por reacción con sulfato de dimetilo en presencia de hidróxido de sodio. Además, la reacción puede llevarse a cabo en un disolvente orgánico, tal como la dimetilformamida o el dietil éter, durante 1 a 48 horas.

A continuación, el compuesto representado por la fórmula química 1 puede prepararse según el esquema de reacción 1. El método representado por el esquema de reacción 1 puede llevarse a cabo mediante las etapas III-1 a III-4.

La etapa III-1 es una etapa de reacción del compuesto representado por la fórmula química 2 con el compuesto representado por la fórmula química 3 para preparar un compuesto representado por la fórmula química 4, que es una etapa de introducción de un grupo fenilsulfonilo sustituido en el pirrol del compuesto representado por la fórmula química 2. La reacción se lleva a cabo en un disolvente orgánico, tal como la dimetilformamida, en presencia de hidruro de sodio durante 20 a 30 minutos.

La etapa III-2 es una etapa de reducción del compuesto representado por la fórmula química 4 para preparar un compuesto representado por la fórmula química 5. La reducción puede llevarse a cabo en un disolvente orgánico, tal como el tetrahidrofurano, usando un agente reductor, tal como el hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL).

La etapa III-3 es una etapa de oxidación del compuesto representado por la fórmula química 5 para preparar un compuesto representado por la fórmula química 6. La oxidación de un grupo alcohólico del compuesto representado por la fórmula química 5 se puede llevar a cabo en un disolvente orgánico, tal como el diclorometano, usando un agente oxidante, tal como el clorocromato de piridinio (PCC), durante 30 minutos a 2 horas.

La etapa III-4 es una etapa de reacción del compuesto representado por la fórmula química 6 con metilamina para preparar un compuesto representado por la fórmula química 1, la cual es una etapa de aminación reductora. La aminación reductora puede llevarse a cabo en un disolvente orgánico, tal como el tetrahidrofurano, usando un agente reductor, tal como el borohidruro de sodio, durante 30 minutos a 1 hora.

Si es necesario, las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, tales como el hidrocloreto o el fumarato, se pueden preparar añadiendo un ácido, tal como el ácido clorhídrico o el ácido fumárico, al compuesto representado por la fórmula química 1, preparado como se ha descrito anteriormente. Por ejemplo, el compuesto representado por la fórmula química 1 se puede hacer reaccionar con una disolución ácida en un disolvente orgánico, tal como el diclorometano, durante 1 a 2 horas para preparar una sal de adición de ácido.

Por otra parte, la presente invención proporciona una composición farmacéutica para la prevención y el tratamiento del daño gastrointestinal debido a la úlcera del tracto gastrointestinal, la gastritis, la esofagitis péptica o la *H. Pylori*, que comprende los compuestos representados por la fórmula química 1 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Además, la presente invención proporciona una composición farmacéutica para la prevención y el tratamiento de enfermedades mediadas por el receptor de la 5-HT o mediadas por el receptor muscarínico de la acetilcolina, que comprenden los compuestos representados por la fórmula química 1 o sus sales farmacéuticamente aceptables. En este caso, las enfermedades mediadas por el receptor de la 5-HT o mediadas por el receptor muscarínico de la acetilcolina pueden ser depresión, trastorno bipolar, esquizofrenia, autismo, neurosis obsesivo-compulsiva, trastorno de ansiedad, migraña, hipertensión, trastorno alimentario, síndrome del intestino irritable (IBS), úlcera péptica, neuropatía diabética, asma y vejiga hiperactiva.

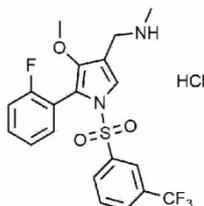
La composición farmacéutica puede comprender vehículos farmacéuticamente aceptables que se usan generalmente, tales como excipientes, disgregantes, agentes edulcorantes, lubricantes o agentes aromatizantes. Las composiciones farmacéuticas pueden ser formuladas en preparaciones para la administración oral, tales como comprimidos, cápsulas, polvos, gránulos, suspensiones, emulsiones o jarabes; o preparaciones para la administración parenteral, tales como inyecciones según métodos convencionales. Las preparaciones pueden formularse en varias formas, por ejemplo, en una forma de dosis única o formas de dosis múltiples.

La composición puede administrarse oralmente, o administrarse parenteralmente, incluyendo las vías de administración intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, subcutánea, rectal y local. La composición puede administrarse preferiblemente por vía oral. Por lo tanto, la composición puede formularse en varias formas, tales como comprimidos, cápsulas, disoluciones acuosas o suspensiones. En el caso de los comprimidos para la administración oral, se pueden añadir generalmente vehículos tales como la lactosa o el almidón de maíz, y lubricantes tales como el estearato de magnesio. En el caso de las cápsulas para la administración oral, se pueden usar lactosa y/o almidón de maíz seco como diluyente. Cuando se requiere una suspensión acuosa para utilización oral, el ingrediente activo se puede combinar con emulsiones y/o suspensiones. Si es necesario, se pueden añadir algunos agentes edulcorantes y/o aromatizantes. Para la administración intramuscular, intraperitoneal, subcutánea e intravenosa, se preparan generalmente disoluciones estériles del ingrediente activo, y el pH de las disoluciones debe ser ajustado y tamponado adecuadamente. Para la administración intravenosa, la concentración total de los solutos se debe controlar con el fin de hacer que la preparación sea isotónica. La composición puede estar en forma de una disolución acuosa que contiene un vehículo farmacéuticamente aceptable, p. ej. disolución salina, a un nivel de pH de 7,4. La disolución se puede introducir en la corriente sanguínea intramuscular de un paciente por una inyección local en bolo.

En este caso, la composición farmacéutica puede ser administrada en una cantidad terapéuticamente eficaz. Por lo tanto, el compuesto representado por la fórmula química 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, contenido en la composición farmacéutica puede administrarse en una cantidad eficaz que varía de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg por día a un paciente. Obviamente, la dosis puede cambiarse según la edad, el peso, la susceptibilidad y los síntomas del paciente o la eficacia del compuesto.

El análisis de los compuestos preparados en los siguientes ejemplos se realizó como sigue: el análisis de los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) se realizó con un espectrómetro Bruker 400 MHz, se analizó el desplazamiento químico en ppm, la cromatografía en columna se realizó sobre gel de sílice (Merck, malla 70-230) (W. C. Still, *J. Org. Chem.* (43), 2.923, 1.978). Y además, los materiales iniciales en cada ejemplo se sintetizaron a partir de compuestos conocidos o se compraron en Sigma Aldrich.

**Ejemplo 2: Preparación del hidrocloreto de 1-(5-(2-fluorofenil)-4-metoxi-1-((3-(trifluorometil)fenil)sulfonyl)-1H-pirrol-3-il)-N-metilamina**



*Etapa 2-1: Preparación del ácido 2-(2-fluorofenil)-2-((3-metoxi-2-(metoxicarbonil)-3-oxoprop-1-en-1-il)amino)acético*

Se añadieron 2-fluorofenilglicina (200,0 g, 1,18 moles), 2-(metoximetil)malonato de dimetilo (187,2 g, 1,07 moles) y acetato de sodio (97,0 g, 1,18 moles) a metanol (1.000,0 mL) y a continuación la mezcla se mantuvo a reflujo a 60°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y a continuación se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. Al residuo resultante, se le añadió agua (140,0 mL) y una disolución acuosa de HCl 1N (561,0 mL) y a continuación se filtró. El sólido resultante se secó a presión reducida para dar 301,0 g del compuesto del título (rendimiento: 81,8%).

RMN de <sup>1</sup>H: (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 9,97 (q, 1H), 8,1 (d, 1H), 7,46-7,40 (m, 2H), 7,25 (t, 1H), 7,20 (t, 1H), 5,57 (d, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,64 (s, 3H).

*Etapa 2-2: Preparación del 4-acetoxi-1-acetil-5-(2-fluorofenil)-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo*

Se añadieron anhídrido acético (1440,0 mL), tamiz molecular (4Å, 96,0 g) y trietilamina (960,0 mL) al ácido 2-(2-fluorofenil)-2-((3-metoxi-2-(metoxicarbonil)-3-oxoprop-1-en-1-il)amino)acético (301,0 g, 0,96 moles) preparado en la etapa 2-1. La mezcla de reacción se mantuvo a reflujo a 140°C durante 1 hora y a continuación se enfrió a 0°C. Se añadió a la mezcla de reacción agua helada (2.425,0 mL) a 0°C, se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y a continuación se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:n-hexano = 1:3 (v/v)) para dar 48,8 g del compuesto del título (rendimiento: 15,1%).

RMN de <sup>1</sup>H: (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7,87 (s, 1H), 7,40-7,38 (q, 1H), 7,30-7,26 (q, 1H), 7,18 (t, 1H), 7,11 (t, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,21 (s, 3H).

*Etapa 2-3: Preparación del 5-(2-fluorofenil)-4-hidroxi-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo*

Se añadieron tetrahidrofurano (130,0 mL) y agua (32,5 mL) al 4-acetoxi-1-acetil-5-(2-fluorofenil)-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo (48,8 g, 152,8 mmoles) preparado en la etapa 2-2. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se añadió hidróxido de sodio (11,7 g, 305,6 moles) y a continuación se agitó a 0°C durante 10 minutos. La mezcla de reacción se neutralizó usando una disolución acuosa de ácido clorhídrico 1N y a continuación se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:n-hexano = 1:4 (v/v)) para dar 30,5 del compuesto del título (rendimiento: 89,05%).

RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8,92 (s, 1H), 8,20-8,16 (m, 2H), 7,20 (t, 1H), 7,14-7,06 (m, 3H), 3,87 (s, 3H).

*Etapa 2-4: Preparación del 5-(2-fluorofenil)-4-metoxi-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo*

El 5-(2-fluorofenil)-4-hidroxi-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo (30,3 g, 128,7 mmoles) preparado en la etapa 2-3 se disolvió en dimetilformamida (150,0 mL). A la disolución resultante se le añadió hidruro de sodio (60%, dispersión en parafina líquida) (5,2 g, 128,7 mmoles) a 0°C y a continuación se agitó a 0°C durante 30 minutos. Se añadió sulfato de dimetilo (12,2 mL, 128,7 mmoles) a la mezcla de reacción y a continuación se agitó a 0°C durante 1 hora. Se añadió agua a la mezcla de reacción y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y a continuación se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:n-hexano = 1:4 (v/v)) para dar 22,8 g del compuesto del título (rendimiento: 71,0%).

RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8,91 (s, 1H), 8,17-8,15 (m, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,22-7,17 (m, 2H), 7,14-7,09 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,86 (s, 3H).

*Etapa 2-5: Preparación del 5-(2-fluorofenil)-4-metoxi-1-((3-(trifluorometil)fenil)sulfonil)-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo*

El 5-(2-fluorofenil)-4-metoxi-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo (22,47 g, 90,0 mmoles) preparado en la etapa 2-4 se disolvió en dimetilformamida (113,0 mL). A la disolución resultante se le añadió hidruro de sodio (60%, dispersión en parafina líquida) (4,35 g, 108,2 mmoles) a 0°C y a continuación se agitó a 0°C durante 20 minutos. Se añadió cloruro de 3-(trifluorometil)benzenosulfonilo (28,77 g, 108,2 mmoles) a la mezcla de reacción y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió agua a la mezcla de reacción y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:n-hexano = 1:4 (v/v)) para dar 28,04 del compuesto del título (residuo: 92,2%).

5  
10 RMN de <sup>1</sup>H: (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8,01 (s, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,58 (t, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,44-7,42 (m, 1H), 7,17-7,15 (m, 2H), 6,96 (t, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,59 (s, 3H).

*Etapa 2-6: Preparación del (5-(2-fluorofenil)-4-metoxi-1-((3-(trifluorometil)fenil)sulfonil)-1H-pirrol-3-il)metanol*

El 5-(2-fluorofenil)-4-metoxi-1-((3-(trifluorometil)fenil)sulfonil)-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo (27,7 g, 60,8 mmoles) preparado en la etapa 2-5 se disolvió en tetrahidrofurano (140,0 mL). A la disolución resultante se le añadió hidruro de diisopropilbutilaluminio (disolución en tetrahidrofurano 1,0M) (182,2 mL, 182,2 mmoles) a 0°C y a continuación se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió agua a la mezcla de reacción a 0°C y a continuación se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:n-hexano = 1:4 (v/v)) para dar 21,55 g del compuesto del título (residuo: 82,6%).

15  
20 RMN de <sup>1</sup>H: (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7,80 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,57-7,54 (m, 2H), 7,40 (q, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,19-7,12 (m, 2H), 6,98 (t, 1H), 4,57 (d, 2H), 3,46 (s, 3H).

*Etapa 2-7: Preparación del 5-(2-fluorofenil)-4-metoxi-1-((3-(trifluorometil)fenil)sulfonil)-1H-pirrol-3-carbaldehído*

El (5-(2-fluorofenil)-4-metoxi-1-((3-(trifluorometil)fenil)sulfonil)-1H-pirrol-3-il)metanol (21,4 g, 50,0 mmoles) preparado en la etapa 2-6 se disolvió en diclorometano (214,0 mL). A la disolución resultante se le añadió clorocromato de piridinio (32,4 g, 150,0 mmoles), se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y a continuación se filtró a través de una almohadilla de celita (32,4 g). El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:n-hexano = 1:2 (v/v)) para dar 15,1 g del compuesto del título (rendimiento: 70,7%).

25  
30 RMN de <sup>1</sup>H: (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 9,91 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,59 (t, 1H), 7,47-7,42 (m, 1H), 7,21-7,15 (m, 2H), 6,95 (t, 1H), 3,60 (s, 3H).

*Etapa 2-8: Preparación de la 1-(5-(2-fluorofenil)-4-metoxi-1-((3-(trifluorometil)fenil)sulfonil)-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina*

El 5-(2-fluorofenil)-4-metoxi-1-((3-(trifluorometil)fenil)sulfonil)-1H-pirrol-3-carbaldehído (14,9 g, 34,9 mmoles) preparado en la etapa 2-7 se disolvió en tetrahidrofurano (74,5 mL). Se añadió metilamina (disolución en tetrahidrofurano 2,0M) (174,2 mL, 348,4 mmoles) a la disolución resultante y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió borohidruro de sodio (5,27 g, 139,3 mmoles) a la mezcla de reacción, se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, se neutralizó usando una disolución acuosa de ácido clorhídrico 1N y a continuación se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:n-hexano = 1:2 (v/v)) para dar 9,2 g del compuesto del título (rendimiento: 70,7%).

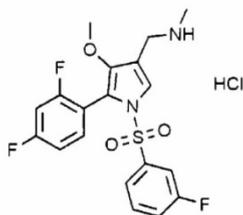
35  
40 RMN de <sup>1</sup>H: (500 MHz, MeOD): 8,01 (s, 1H), 7,78-7,72 (m, 3H), 7,55-7,50 (m, 2H), 7,19 (t, 1H), 7,14 (t, 1H), 7,03 (t, 1H), 4,07 (s, 2H), 3,42 (s, 3H), 2,70 (s, 3H).

*Etapa 2-9: Preparación del hidrocloreto de 1-(5-(2-fluorofenil)-4-metoxi-1-((3-(trifluorometil)fenil)sulfonil)-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina*

La 1-(5-(2-fluorofenil)-4-metoxi-1-((3-(trifluorometil)fenil)sulfonil)-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina (9,2 g, 20,8 mmoles) preparado en la etapa 2-8 se disolvió en diclorometano (18,4 mL). Se añadió una disolución de ácido clorhídrico (disolución en dietil éter 2,0M) (21,8 mL, 43,6 mmoles) a la disolución resultante, se agitó a 0°C durante 1 hora y a continuación se filtró. El sólido resultante se secó a presión reducida para dar 9,48 g del compuesto del título (rendimiento: 88,5%).

45  
50 Peso molecular: 478,89.

RMN de <sup>1</sup>H: (500 MHz, MeOD): 8,00 (d, 1H), 7,77-7,71 (m, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,50 (q, 1H), 7,18 (t, 1H), 7,71 (t, 1H), 7,03 (t, 1H), 4,02 (s, 2H), 3,42 (s, 3H), 2,67 (s, 3H).

**Ejemplo 8: Preparación del hidrocloreto de 1-(5-(2,4-difluorofenil)-1-((3-fluorofenil)sulfonyl)-4-metoxi-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina****Etapa 8-1: Preparación del ácido 2-(2,4-difluorofenil)-2-((3-metoxi-2-(metoxicarbonil)-3-oxoprop-1-en-1-il)amino)acético**

Se añadieron 2,4-fluorofenilglicina (150,0 g, 801,5 mmoles), 2-(metoximetilen)malonato de dimetilo (126,9 g, 728,6 mmoles) y acetato de sodio (65,8 g, 801,5 mmoles) a metanol (800,0 mL) y a continuación la mezcla se mantuvo a reflujo a 60°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para eliminar aproximadamente 70% del metanol y a continuación se filtró. El sólido resultante se secó a presión reducida para dar 190,0 g del compuesto del título (rendimiento: 79,2%).

RMN de <sup>1</sup>H: (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8,02-7,99 (m, 1H), 7,45-7,40 (m, 1H), 7,00-6,95 (m, 2H), 5,16 (s, 1 H), 3,74 (s, 3H), 3,76 (s, 3H).

**Etapa 8-2: Preparación del 5-(2,4-difluorofenil)-4-hidroxi-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo**

Se añadieron anhídrido acético (1.731,2 mL) y trietilamina (577,1 mL) al ácido 2-(2,4-difluorofenil)-2-((3-metoxi-2-(metoxicarbonil)-3-oxoprop-1-en-1-il)amino)acético (190,0 g, 577,1 mmoles) preparado en la etapa 8-1. La mezcla de reacción se mantuvo a reflujo a 140°C durante 30 minutos y a continuación se enfrió a 0°C. Se añadió a la mezcla de reacción agua helada (577,1 mL) a 0°C, se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y a continuación se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y a continuación se concentró a presión reducida. El compuesto resultante se filtró usando un gel de sílice para eliminar un sólido y a continuación se concentró a presión reducida.

Se añadieron tetrahidrofurano (140,0 mL) y agua (120,0 mL) al residuo resultante, se enfrió a 0°C seguido por adición de hidróxido de sodio (46,17 g, 1.154,2 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos, se neutralizó usando una disolución acuosa de ácido clorhídrico 1N y a continuación se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:n-hexano = 1:4 (v/v)) para dar 22,0 g del compuesto del título (rendimiento: 15,1%),

RMN de <sup>1</sup>H: (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8,80 (s, 1H), 8,17-8,12 (m, 2H), 7,13 (d, 1H), 6,95 (t, 1H), 6,86-6,83 (m, 1H), 3,88 (s, 3H).

**Etapa 8-3: Preparación del 5-(2,4-difluorofenil)-4-metoxi-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo**

El 5-(2,4-difluorofenil)-4-hidroxi-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo (22,0 g, 86,9 mmoles) preparado en la etapa 8-2 se disolvió en tetrahidrofurano (434,5 mL) y metanol (173,9 mL). Se añadió (trimetilsilil)diazometano (disolución en dietil éter 2,0M, 173,8 mL) a la mezcla de reacción y a continuación se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:n-hexano = 1:4 (v/v)) para dar 18,1 g del compuesto del título (rendimiento: 75,3%).

RMN de <sup>1</sup>H: (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8,78 (s, 1H), 8,12 (m, 1H), 7,30 (d, 1H), 6,95 (t, 1H), 6,88 (t, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,85 (s, 3H).

**Etapa 8-4: Preparación del 5-(2,4-difluorofenil)-4-metoxi-1-((3-fluorofenil)sulfonyl)-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo**

El 5-(2,4-difluorofenil)-4-metoxi-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo (18,0 g, 67,4 mmoles) preparado en la etapa 8-3 se disolvió en dimetilformamida (335,0 mL). Se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60% en parafina líquida) (4,0 g, 101,0 mmoles) a la disolución resultante a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió cloruro de 3-fluoro-bencenosulfonyl (13,37 mL, 101,0 mmoles) a la mezcla de reacción y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió agua a la mezcla de reacción y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:n-hexano = 1:4 (v/v)) para dar 26,1 g del compuesto del título (rendimiento: 91,1%).

RMN de  $^1\text{H}$ : (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7,98 (s, 1H), 7,43-7,39 (m, 1H), 7,30 (t, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,15 (q, 1H), 7,67 (q, 1H), 6,91 (t, 1H), 6,77 (t, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,61 (s, 3H).

*Etapa 8-5: Preparación del 5-(2,4-difluorofenil)-4-metoxi-1-((3-fluorofenil)sulfonyl)-1H-pirrol-3-carbaldehído*

5 El 5-(2,4-difluorofenil)-4-metoxi-1-((3-fluorofenil)sulfonyl)-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo (26,0 g, 61,1 mmoles) preparado en la etapa 8-4 se disolvió en tetrahidrofurano (300,0 mL). Se añadió hidruro de diisobutilaluminio (disolución en tetrahidrofurano 1,0M) (183,4 mL, 183,4 mmoles) a la disolución resultante a  $0^\circ\text{C}$ , se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se neutralizó usando una disolución de ácido clorhídrico 1N y a continuación se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y a continuación se concentró a presión reducida.

10 El residuo resultante se disolvió en diclorometano (300,0 mL) a lo que se añadió celita (26,0 g) y clorocromato de piridinio (39,5 g, 183,4 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y a continuación se filtró para eliminar un sólido. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:n-hexano = 1:2 (v/v)) para dar 17,2 g del compuesto del título (rendimiento: 70,9%).

15 RMN de  $^1\text{H}$ : (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 9,89 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,45-7,41 (m, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,18 (q, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,92 (t, 1H), 6,77 (t, 1H), 3,63 (s, 3H).

*Etapa 8-6: 1-(5-(2,4-difluorofenil)-4-metoxi-1-((3-fluorofenil)sulfonyl)-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina*

20 El 5-(2,4-difluorofenil)-4-metoxi-1-((3-fluorofenil)sulfonyl)-1H-pirrol-3-carbaldehído (17,0 g, 43,0 mmoles) preparado en la etapa 8-5 se disolvió en metanol (430,0 mL). Se añadió metilamina (disolución en etanol 9,8M) (87,8 mL, 860,0 mmoles) a la disolución resultante y a continuación se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió borohidruro de sodio (16,3 g, 430,0 mmoles) a la mezcla de reacción y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió agua a la mezcla de reacción y a continuación se extrajo con acetato de etilo. El extracto resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:n-hexano = 1:2 v/v) para dar 15,2 g del compuesto del título (rendimiento: 86,1%).

25 RMN de  $^1\text{H}$ : (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7,39-7,35 (m, 1H), 7,26-7,20 (m, 2H), 7,15 (q, 1H), 7,06 (d, 1H), 6,87 (t, 1H), 6,78 (t, 1H), 3,60 (d, 2H), 3,44 (s, 3H), 2,45 (s, 3H).

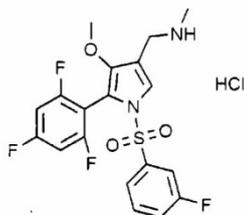
30 *Etapa 8-7: Preparación del hidrocloreto de 1-(5-(2,4-difluorofenil)-1-((3-fluorofenil)sulfonyl)-4-metoxi-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetano*

35 La 1-(5-(2,4-difluorofenil)-4-metoxi-1-((3-fluorofenil)sulfonyl)-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina (15,0 g, 36,6 mmoles) preparado en la etapa 8-6 se disolvió en acetato de etilo (36,6 mL) y a continuación se le añadió una disolución de ácido clorhídrico (2,0M, disolvente dietil éter) (36,6 mL, 73,1 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y a continuación se filtró. El sólido resultante se secó a presión reducida para dar 15,1 g del compuesto del título (rendimiento: 92,5%).

Peso molecular: 446,87.

RMN de  $^1\text{H}$ : (500 MHz, MeOD): 7,69 (s, 1H), 7,58-7,53 (m, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,20-7,15 (m, 2H), 7,02-6,94 (m, 2H), 4,07 (d, 2H), 3,46 (s, 3H), 2,71 (s, 3H).

40 **Ejemplo 22: Preparación del hidrocloreto de 1-(1-((3-fluorofenil)sulfonyl)-4-metoxi-5-(2,4,6-trifluorofenil)-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina**



*Etapa 22-1: Preparación del 4-acetoxi-1-acetil-5-(2,4,6-trifluorofenil)-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo*

45 Se añadieron cianuro de sodio (16,1 g, 327,9 mmoles) y cloruro de amonio (17,5 g, 327,9 mmoles) a agua (156 mL) y a continuación se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió una disolución de 2,4,6-trifluorobenzaldehído (50,0 g, 312,3 mmoles) en metanol (156,0 mL) a la mezcla de reacción y a continuación se agitó

a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y a continuación se extrajo con diclorometano. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y a continuación se concentró a presión reducida. Se añadió una disolución acuosa de ácido clorhídrico 6N (312,0 mL) al residuo resultante y se mantuvo a reflujo a 100°C durante 48 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y a continuación se secó a presión reducida para dar 2,4,6-trifluorofenilglicina.

La 2,4,6-trifluorofenilglicina obtenida, 2-(metoximetileno)malonato de dimetilo (61,5 g, 272,7 mmoles) y acetato de sodio (24,6 g, 300,0 mmoles) se disolvieron en metanol (300,0 mL) y a continuación se mantuvo a reflujo a 60°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y a continuación se filtró. Se añadieron anhídrido acético (900,0 mL) y trietilamina (300,0 mL) al filtrado. La mezcla de reacción se mantuvo a reflujo a 140°C durante 30 minutos y a continuación se enfrió a 0°C. Se añadió agua helada (900,0 mL) a la mezcla de reacción a 0°C, se agitó a temperatura ambiente durante una hora y a continuación se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:n-hexano = 1:4 (v/v)) para dar 10,3 g del compuesto del título (rendimiento: 9,3%).

RMN de <sup>1</sup>H: (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7,86 (s, 1H), 6,75-6,75 (q, 3H), 3,82 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 2,17 (s, 3H).

*Etapa 22-2: Preparación del 4-hidroxi-5-(2,4,6-trifluorofenil)-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo*

Se añadieron tetrahidrofurano (24,0 mL) y agua (6,0 mL) al 4-acetoxi-1-acetil-5-(2,4,6-trifluorofenil)-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo (10,0 g, 28,1 mmoles) preparado en la etapa 22-1. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se le añadió hidróxido de sodio (2,3 g, 56,3 moles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, se neutralizó usando una disolución acuosa de ácido clorhídrico 1N y a continuación se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:n-hexano = 1:4 (v/v)) para dar 4,7 g del compuesto del título (rendimiento: 61,7%).

RMN de <sup>1</sup>H: (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8,18 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,23 (d, 1H), 6,76 (t, 3H), 3,87 (s, 3H).

*Etapa 22-3: Preparación del 4-metoxi-5-(2,4,6-trifluorofenil)-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo*

El 4-hidroxi-5-(2,4,6-trifluorofenil)-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo (4,5 g, 16,6 mmoles) preparado en la etapa 22-2 se añadió a tetrahidrofurano (83,0 mL) y metanol (33,2 mL). Se añadió (trimetilsilil)diazometano (disolución en dietil éter 2,0M) (33,2 mL) a la disolución resultante y a continuación se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción y a continuación se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:n-hexano = 1:4 (v/v)) para dar 3,9 g del compuesto del título (rendimiento: 81,3%).

RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8,17 (s, 1H), 7,39 (d, 1H), 6,7 (t, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,84 (s, 3H).

*Etapa 22-4: Preparación del 1-((3-fluorofenil)sulfonyl)-4-metoxi-5-(2,4,6-trifluorofenil)-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo*

El 4-metoxi-5-(2,4,6-trifluorofenil)-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo (3,8 g, 13,3 mmoles) preparado en la etapa 22-3 se disolvió en dimetilformamida (150,0 mL). Se añadió hidruro de sodio (60%, dispersión en parafina líquida) (0,78 g, 20,0 mmoles) a la disolución resultante a temperatura ambiente y a continuación se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió cloruro de 3-fluorobencenosulfonyl (2,64 mL, 20,0 mmoles) a la mezcla de reacción y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió agua a la mezcla de reacción y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:n-hexano = 1:4 (v/v)) para dar 4,4 g del compuesto del título (rendimiento: 74,1%).

RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8,01 (s, 1H), 7,47-7,43 (m, 1H), 7,35-7,30 (m, 2H), 7,15 (d, 1H), 6,69 (t, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,67 (s, 3H).

*Etapa 22-5: Preparación del 1-((3-fluorofenil)sulfonyl)-4-metoxi-5-(2,4,6-trifluorofenil)-1H-pirrol-3-carbaldehído*

El 1-((3-fluorofenil)sulfonyl)-4-metoxi-5-(2,4,6-trifluorofenil)-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo (4,3 g, 9,7 mmoles) preparado en la etapa 22-4 se disolvió en tetrahidrofurano (100,0 mL). A la disolución resultante se le añadió hidruro de diisobutilaluminio (disolución en tetrahidrofurano 1,0M) (29,1 mL, 29,1 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se neutralizó usando una disolución acuosa de ácido clorhídrico 1N y a continuación se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y a continuación se concentró a presión reducida.

El residuo resultante se disolvió en diclorometano (100,0 mL) a lo que se añadió celita (4,3 g) y clorocromato de piridinio (6,3 g, 29,1 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y a continuación

se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:n-hexano = 1:2 (v/v)) para dar 1,8 g del compuesto del título (rendimiento: 44,9%).

RMN de  $^1\text{H}$ : (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 9,89 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,49-7,45 (m, 1H), 7,37-7,31 (m, 2H), 7,15 (d, 1H), 6,70 (t, 2H), 3,68 (s, 3H).

5 **Etapa 22-6: Preparación de la 1-(1-((3-fluorofenil)sulfonil)-4-metoxi-5-(2,4,6-trifluorofenil)-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina**

10 El 1-(1-((3-fluorofenil)sulfonil)-4-metoxi-5-(2,4,6-trifluorofenil)-1H-pirrol-3-carbaldehído (1,5 g, 3,6 mmoles) preparado en la etapa 22-5 se disolvió en metanol (35,0 mL). Se añadió metilamina (disolución en metanol 9,8M) (7,4 mL, 72,6 mmoles) a la disolución resultante y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió borohidruro de sodio (1,4 g, 36,3 mmoles) a la mezcla de reacción y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió agua a la mezcla de reacción y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:metanol = 10:1 (v/v)) para dar 1,2 g del compuesto del título (rendimiento: 84,9%).

15 RMN de  $^1\text{H}$ : (500 MHz, MeOD): 7,51-7,52 (m, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,43 (t, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,23 (d, 1H), 6,91 (t, 2H), 3,59 (s, 2H), 3,50 (s, 3H), 2,39 (s, 3H).

**Etapa 22-7: Preparación del hidrocloreto de 1-(1-((3-fluorofenil)sulfonil)-4-metoxi-5-(2,4,6-trifluorofenil)-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina**

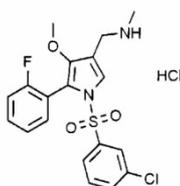
20 La 1-(1-((3-fluorofenil)sulfonil)-4-metoxi-5-(2,4,6-trifluorofenil)-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina (1,2 g, 3,1 mmoles) preparada en la etapa 22-6 se disolvió en acetato de etilo (5,0 mL). Se añadió una disolución de ácido clorhídrico (disolución en dietil éter 2,0M) (3,1 mL, 6,1 mmoles) a la disolución resultante, se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y a continuación se filtró. El sólido resultante se secó a presión reducida para dar 1,1 g del compuesto del título (rendimiento: 77,6%).

Peso molecular: 464,86.

25 RMN de  $^1\text{H}$ : (500 MHz, MeOD): 7,64 (s, 1H), 7,60-7,56 (m, 1H), 7,49 (t, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,26 (d, 1H), 6,95 (t, 2H), 4,08 (s, 2H), 3,52 (s, 3H), 2,70 (s, 3H).

Los compuestos del título de los siguientes ejemplos adicionales se prepararon con el método de preparación similar al método de los ejemplos preparados previamente, sin embargo se prepararon reemplazando de forma apropiada los materiales iniciales conforme a la estructura de los compuestos que deben ser producidos con referencia a los esquemas de reacción 1 a 3 en la memoria descriptiva.

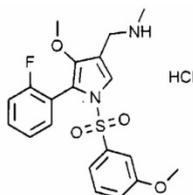
30 **Ejemplo 1: Preparación del hidrocloreto de 1-(5-(2-fluorofenil)-4-metoxi-1-((3-clorofenil)sulfonil)-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina**



Peso molecular: 445,33.

35 RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 7,69 (d, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,54 (q, 1H), 7,49 (t, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,21 (t, 1H), 7,15 (t, 1H), 7,08 (t, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,44 (s, 3H), 2,70 (s, 3H).

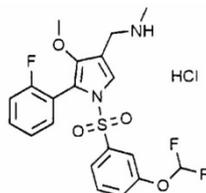
**Ejemplo 3: Preparación del hidrocloreto de 1-(5-(2-fluorofenil)-4-metoxi-1-((3-metoxifenil)sulfonil)-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina**



Peso molecular: 440,91.

RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 7,67 (s, 1H), 7,50 (q, 1H), 7,38 (t, 1H), 7,15-7,22 (m, 2H), 7,02-7,12 (m, 3H), 6,83 (s, 1H), 4,08 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,48 (s, 3H), 2,71 (s, 3H).

**Ejemplo 4: Preparación del hidrocloreto de 1-(5-(2-fluorofenil)-4-metoxi-1-((3-difluorometoxifenil)sulfonyl)-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina**



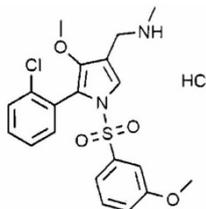
5

Peso molecular: 476,9.

RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 7,70 (s, 1H), 7,52-7,55 (m, 2H), 7,46 (d, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,18 (t, 1H), 7,11-7,13 (m, 2H), 7,06 (t, 1H), 6,88 (t, 1H), 4,09 (s, 2H), 3,43 (s, 3H), 2,71 (s, 3H).

10

**Ejemplo 5: Preparación del hidrocloreto de 1-(5-(2-clorofenil)-4-metoxi-1-((3-metoxifenil)sulfonyl)-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina**

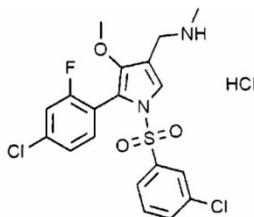


Peso molecular: 457,37.

RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 7,66 (s, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,36-7,40 (m, 2H), 7,32 (t, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,20 (dd, 1H), 7,04 (d, 1H), 6,82 (t, 1H), 4,08 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,41 (s, 3H), 2,71 (s, 3H).

15

**Ejemplo 6: Preparación del hidrocloreto de 1-(5-(2-fluoro-4-clorofenil)-4-metoxi-1-((3-clorofenil)sulfonyl)-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina**

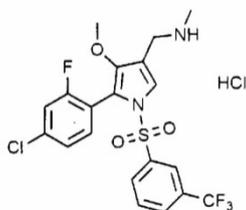


Peso molecular: 479,77.

RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 7,70-7,72 (m, 2H), 7,52 (t, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,31 (t, 1H), 7,27 (dd, 1H), 7,21 (dd, 1H), 7,15 (t, 1H), 4,08 (s, 2H), 3,46 (s, 3H), 2,71 (s, 3H).

20

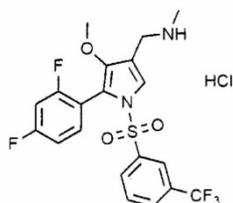
**Ejemplo 7: Preparación del hidrocloreto de 1-(5-(2-fluoro-4-clorofenil)-4-metoxi-1-((3-(trifluorometil)fenil)sulfonyl)-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina**



Peso molecular: 513,33.

RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7,81 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,59-7,55 (m, 2H), 7,33 (s, 1H), 7,16-7,11 (m, 2H), 7,05 (d, 1H), 3,63 (s, 2H), 3,45 (s, 3H), 2,46 (s, 3H).

**Ejemplo 9: Preparación del hidrocloreto de 1-(5-(2,4-difluorofenil)-1-((3-(trifluorometil)fenil)sulfonyl)-4-metoxi-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina**



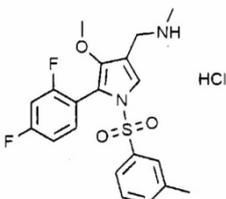
5

Peso molecular: 496,88.

RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7,91 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,66 (t, H), 7,53 (s, 1H), 7,18-7,13 (q, 1H), 6,88 (t, 1H), 6,74 (t, 1H), 4,04 (s, 2H), 3,43 (s, 3H), 2,67 (s, 3H).

10

**Ejemplo 10: Preparación del hidrocloreto de 1-(5-(2,4-difluorofenil)-1-((3-metilfenil)sulfonyl)-4-metoxi-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina**

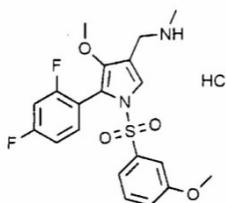


Peso molecular: 442,91.

RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7,78 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,36-7,20 (m, 3H), 7,15-7,10 (q, 1H), 6,86 (t, 1H), 6,74 (t, 1H), 4,03 (s, 2H), 3,47 (s, 3H), 2,65 (t, 3H), 2,33 (s, 3H).

15

**Ejemplo 11: Preparación del hidrocloreto de 1-(5-(2,4-difluorofenil)-1-((3-metoxifenil)sulfonyl)-4-metoxi-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina**

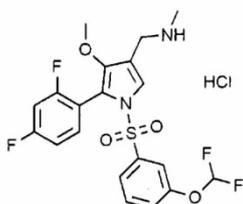


Peso molecular: 458,9.

20

RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO): 7,78 (d, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,20-7,05 (m, 3H), 6,87 (m, 2H), 6,74 (t, 1H), 4,03 (d, 2H), 3,75 (d, 3H), 3,42 (d, 3H), 2,65 (s, 3H).

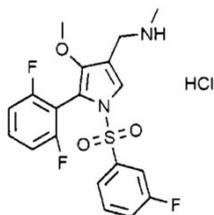
**Ejemplo 12: Preparación del hidrocloreto de 1-(5-(2,4-difluorofenil)-1-((3-difluorometoxifenil)sulfonyl)-4-metoxi-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina**



Peso molecular: 494,89.

RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7,41 (m, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,31 (d, 2H), 7,15-7,13 (m, 2H), 6,87 (t, 1H), 6,77 (t, 1H), 6,65-6,37 (t, 1H), 3,67 (s, 2H), 3,44 (s, 3H), 2,48 (s, 3H).

**Ejemplo 13: Preparación del hidrocloreto de 1-(5-(2,6-difluorofenil)-1-((3-fluorofenil)sulfonil)-4-metoxi-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina**



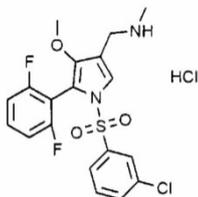
5

Peso molecular: 446,87.

RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 7,74 (s, 1H), 7,53-7,61 (m, 2H), 7,47 (t, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,01 (t, 2H), 4,07 (s, 2H), 3,50 (s, 3H), 2,71 (s, 3H).

10

**Ejemplo 14: Preparación del hidrocloreto de 1-(5-(2,6-difluorofenil)-1-((3-clorofenil)sulfonil)-4-metoxi-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina**

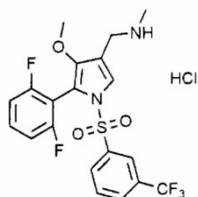


Peso molecular: 463,32.

RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 7,75 (s, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,59-7,62 (m, 1H), 7,51 (t, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,02 (t, 2H), 4,08 (s, 2H), 3,50 (s, 3H), 2,71 (s, 3H).

15

**Ejemplo 15: Preparación del hidrocloreto de 1-(5-(2,6-difluorofenil)-1-((3-(trifluorometil)fenil)sulfonil)-4-metoxi-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina**

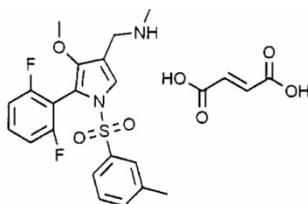


Peso molecular: 466,85.

RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 8,03 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,76 (t, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,59 (t, 1H), 6,99 (t, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,49 (s, 3H), 2,69 (s, 3H).

20

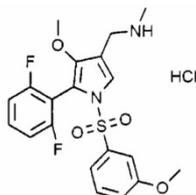
**Ejemplo 16: Preparación del fumarato de 1-(5-(2,6-difluorofenil)-1-((3-metilfenil)sulfonil)-4-metoxi-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina**



Peso molecular: 522,52.

RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 7,70 (d, 1H), 7,57 (t, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,37 (t, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,97 (t, 2H), 6,67 (s, 2H), 4,60 (s, 3H), 4,04 (d, 2H), 3,48 (s, 3H), 2,69 (t, 3H), 2,33 (s, 3H).

**Ejemplo 17: Preparación del hidrocloreto de 1-(5-(2,6-difluorofenil)-1-((3-metoxifenil)sulfonyl)-4-metoxi-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina**



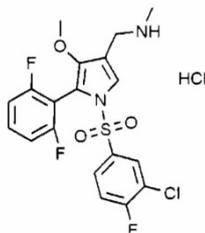
5

Peso molecular: 458,9.

RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 7,71 (d, 1H), 7,57 (t, 1H), 7,39 (t, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,08 (d, 1H), 6,99 (t, 1H), 6,90 (s, 1H), 4,03 (d, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,49 (s, 3H), 2,68 (d, 3H).

10

**Ejemplo 18: Preparación del hidrocloreto de 1-(5-(2,6-difluorofenil)-1-((3-cloro-4-fluorofenil)sulfonyl)-4-metoxi-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina**

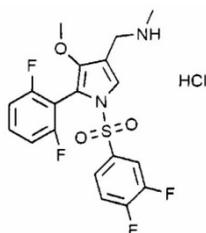


Peso molecular: 481,31.

RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 7,71 (s, 1H), 7,65-7,57 (m, 1H), 7,58-7,50 (m, 2H), 7,45 (t, 1H), 7,05 (t, 2H), 4,03 (s, 2H), 3,50 (s, 3H), 2,72 (s, 3H).

15

**Ejemplo 19: Preparación del hidrocloreto de 1-(5-(2,6-difluorofenil)-1-((3,4-difluorofenil)sulfonyl)-4-metoxi-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina**

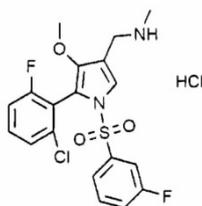


Peso molecular: 464,86.

RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 7,73 (s, 1H), 7,61 (t, 1H), 7,58-7,02 (m, 4H), 7,02 (t, 2H), 4,07 (s, 1H), 3,50 (s, 3H), 2,71 (s, 3H).

20

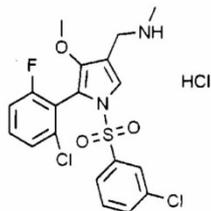
**Ejemplo 20: Preparación del hidrocloreto de 1-(5-(2-fluoro-6-clorofenil)-1-((3-fluorofenil)sulfonyl)-4-metoxi-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina**



Peso molecular: 463,32.

RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 7,54-7,48 (m, 3H), 7,42 (t, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,12 (t, 1H), 3,65 (s, 2H), 3,45 (s, 3H), 2,43 (s, 3H).

**Ejemplo 21: Preparación del hidrocloreto de 1-(5-(2-fluoro-6-clorofenil)-1-((3-clorofenil)sulfonyl)-4-metoxi-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina**



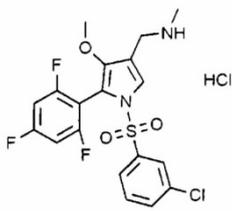
5

Peso molecular: 479,77.

RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 7,70 (s, 2H), 7,56-7,55 (m, 3H), 7,51-7,48 (m, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,18-7,16 (m, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,00 (s, 3H), 2,66 (s, 3H).

10

**Ejemplo 23: Preparación del hidrocloreto de 1-(1-((3-clorofenil)sulfonyl)-4-metoxi-5-(2,4,6-trifluorofenil)-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina**

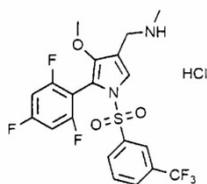


Peso molecular: 481,31

RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 7,74-7,72 (m, 2H), 7,54 (t, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,43 (t, 1H), 6,95 (t, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,53 (s, 3H), 2,69 (s, 3H)

15

**Ejemplo 24: Preparación del hidrocloreto de 1-(1-((3-trifluorometilfenil)sulfonyl)-4-metoxi-5-(2,4,6-trifluorofenil)-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina**

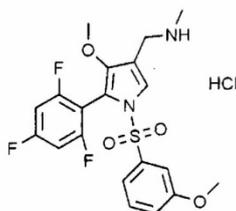


Peso molecular: 514,87

RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 8,05 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,88-7,78 (m, 2H), 7,69 (s, 1H), 6,94-6,91 (m, 2H), 4,07 (s, 2H), 3,52 (s, 3H), 2,70 (s, 3H)

20

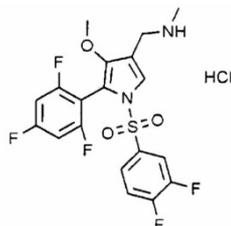
**Ejemplo 25: Preparación del hidrocloreto de 1-(1-((3-metoxifenil)sulfonyl)-4-metoxi-5-(2,4,6-trifluorofenil)-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina**



Peso molecular: 476,90.

RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 7,74 (s, 1H), 7,44 (t, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 6,95-6,91 (m, 3H), 4,07 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,52 (s, 3H), 2,71 (s, 3H).

**Ejemplo 26: Preparación del hidrocloruro de 1-(1-((3,4-difluorofenil)sulfonyl)-4-metoxi-5-(2,4,6-trifluorofenil)-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina**



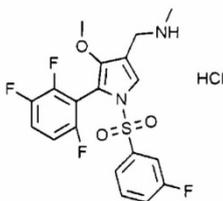
5

Peso molecular: 482,85.

RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 7,73 (s, 1H), 7,52-7,48 (m, 2H), 7,41-7,39 (m, 1H), 6,99-6,96 (m, 2H), 4,07 (s, 2H), 3,52 (s, 3H), 2,69 (s, 3H).

10

**Ejemplo 27: Preparación del hidrocloruro de 1-(1-((3-fluorofenil)sulfonyl)-4-metoxi-5-(2,3,6-trifluorofenil)-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina**

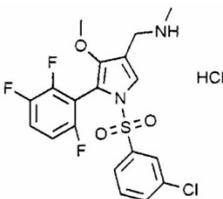


Peso molecular: 464,86.

RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 7,61 (s, 1H), 7,60~7,49 (m, 3H), 7,25 (d, 1H), 4,08 (s, 2H), 3,53 (s, 3H), 2,72 (s, 3H).

15

**Ejemplo 28: Preparación del hidrocloruro de 1-(1-((3-clorofenil)sulfonyl)-4-metoxi-5-(2,3,6-trifluorofenil)-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina**

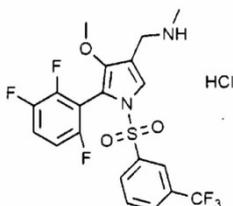


Peso molecular: 481,31.

RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 7,78 (s, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,73~7,48 (m, 3H), 7,42 (d, 1H), 4,08 (s, 2H), 3,53 (s, 3H), 2,72 (s, 3H).

20

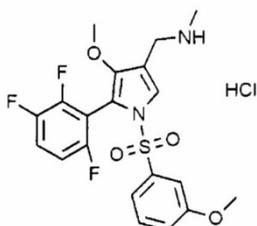
**Ejemplo 29: Preparación del hidrocloruro de 1-(1-((3-trifluorometilfenil)sulfonyl)-4-metoxi-5-(2,3,6-trifluorofenil)-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina**



Peso molecular: 514,87.

RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 8,55 (d, 1H), 7,87~7,77 (m, 3H), 7,68 (s, 1H), 7,55~7,52 (m, 1H), 7,03~6,99 (m, 1H), 4,09 (s, 2H), 3,52 (s, 3H), 2,71 (s, 3H).

**Ejemplo 30: Preparación del hidrocloreto de 1-(1-((3-metoxifenil)sulfonyl)-4-metoxi-5-(2,3,6-trifluorofenil)-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina**



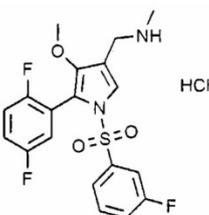
5

Peso molecular: 476,9.

RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 7,77 (s, 1H), 7,54~7,48 (m, 1H), 7,43 (t, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,04~6,99 (m, 1H), 6,93 (s, 1H), 4,89 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,52 (s, 3H), 2,71 (s, 3H).

10

**Ejemplo 31: Preparación del hidrocloreto de 1-(5-(2,5-difluorofenil)-1-((3-fluorofenil)sulfonyl)-4-metoxi-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina**

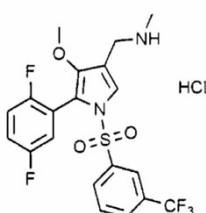


Peso molecular: 446,87.

RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 7,71 (s, 1H), 7,54~7,58 (m, 1H), 7,47 (t, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,27~7,30 (m, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,08~7,12 (m, 1H), 6,90~6,93 (m, 1H), 4,08 (s, 2H), 3,49 (s, 3H), 2,72 (s, 3H).

15

**Ejemplo 32: Preparación del hidrocloreto de 1-(5-(2,5-difluorofenil)-1-((3-trifluorometilfenil)sulfonyl)-4-metoxi-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina**

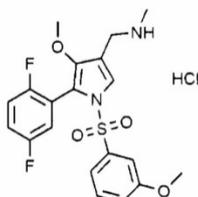


Peso molecular: 496,88.

RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 8,02 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,76~7,79 (m, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,26~7,30 (m, 1H), 7,05~7,10 (m, 1H), 6,91~6,94 (m, 1H), 4,09 (s, 2H), 3,47 (s, 3H), 2,71 (s, 3H).

20

**Ejemplo 33: Preparación del hidrocloreto de 1-(5-(2,5-difluorofenil)-1-((3-metoxifenil)sulfonyl)-4-metoxi-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina**



Peso molecular: 458,9

RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 7,71 (s, 1H), 7,42 (t, 1H), 7,22-7,27 (m, 2H), 7,07-7,10 (m, 2H), 6,89 (t, 1H), 6,82-6,86 (m, 1H), 4,08 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,48 (s, 3H), 2,71 (s, 3H)

### Ejemplo de ensayo 1: Efectos inhibitorios sobre la actividad de la bomba de protones (ATPasa $\text{H}^+/\text{K}^+$ )

5 Los efectos inhibitorios sobre la actividad de la bomba de protones (ATPasa  $\text{H}^+/\text{K}^+$ ) de los compuestos preparados en los ejemplos 2, 8 y 22 se midieron como sigue.

Se prepararon vesículas gástricas a partir de un estómago de cerdo según un método conocido (Edd C. Rabon *et al.*, Preparation of Gastric  $\text{H}^+,\text{K}^+$ -ATPasa, *Methods in enzymology*, Vol. 157, Academic Press Inc. (1.998), págs. 649-654. Los contenidos de proteína de las vesículas gástricas preparadas de este modo se midieron cuantitativamente con un kit de ácido bicinonínico (BCA) (Thermo Co.).

Se añadieron a cada pocillo de una placa de 96 pocillos 80  $\mu\text{L}$  de (una concentración predeterminada de un compuesto de ensayo, DMSO al 0,5%,  $\text{MgCl}_2$  2,5mM, KCl 12,5mM, EDTA 1,25mM, Tris-HCl 60mM, pH 7,4). Se añadieron a cada pocillo 10  $\mu\text{L}$  de la disolución de reacción que contenía las vesículas gástricas (60 mmoles/L, disolución tampón de Tris-HCl, pH 7,4) y 10  $\mu\text{L}$  de disolución tampón de Tris que contenía trifosfato de adenosina (ATP 10mM, disolución tampón de Tris-HCl, pH 7,4) y se sometió a reacción enzimática a 37°C durante 40 minutos. Se le añadieron 50  $\mu\text{L}$  de disolución de verde de malaquita (una disolución de verde de malaquita al 0,12% en ácido sulfúrico 6,2N, amonio molibdeno al 5,8% y Tween 20 al 11% se mezclaron en una relación de 100:67:2) para detener la reacción enzimática y se le añadieron 50  $\mu\text{L}$  de citrato de sodio al 15,1%. La cantidad de monofosfato (Pi) en la disolución de reacción se midió a 570 nm usando un lector de microplacas (FLUOstar Omega, BMG Co.). Se midió la tasa de inhibición (%) a partir del valor de la actividad del grupo de control y el valor de la actividad del compuesto de ensayo para varias concentraciones, y se calculó la concentración ( $\text{CI}_{50}$ ) que inhibe la actividad de la ATPasa  $\text{H}^+/\text{K}^+$  en 50% a partir de cada valor de % de inhibición de los compuestos usando la función Logistic de 4 parámetros del programa Sigmaplot 8.0. Los resultados se muestran en la tabla 1 siguiente.

[Tabla 1]

	$\text{CI}_{50}$
Ejemplo 2	0,015 $\mu\text{M}$
Ejemplo 8	0,024 $\mu\text{M}$
Ejemplo 22	0,014 $\mu\text{M}$

25

### Ejemplo de ensayo 2. Efectos inhibitorios sobre la secreción de ácido gástrico basal en ratas con ligadura del píloro

Los efectos inhibitorios de los compuestos preparados en los ejemplos 2, 8 y 22 sobre la secreción de ácido gástrico basal se midió según el modelo de rata de Shay (Shay, H. *et al.*, 1.945, *Gastroenterology*, 5, págs. 43-61). Ratas Sprague Dawley (SD) macho (peso corporal 180-220 g) se dividieron en 4 grupos (n = 6-7) y se mantuvieron en ayuno durante 18 horas con acceso libre a agua. Con anestesia con isoflurano, se cortaron los abdómenes de las ratas y a continuación se ligó el píloro. Inmediatamente después de la ligadura, se administraron al grupo de control 2 mL/kg de una disolución acuosa de metilcelulosa (MC) al 0,5% en el duodeno, y a los otros grupos se les administraron los compuestos de ensayo en suspensión en una disolución acuosa de metilcelulosa (MC) al 0,5% con una dosis de 2,0 mg/kg/2 mL. 5 horas después de la ligadura, se sacrificaron los animales de ensayo y se retiraron los contenidos gástricos. Los contenidos retirados se centrifugaron a 4.000xg durante 10 minutos y se separó el sobrenadante para obtener el jugo gástrico. Se midieron la cantidad y el pH del jugo gástrico y la acidez en el jugo gástrico se midió mediante el volumen de NaOH 0,1N ( $\mu\text{eq}/\text{mL}$ ) necesario para la titulación del ácido gástrico a pH 7,0. El resultado de ácido total se midió multiplicando la acidez del jugo gástrico por la cantidad de jugo gástrico. El % de actividad inhibitoria de los compuestos de ensayo se calculó según la siguiente ecuación y los resultados se muestran en la tabla 2.

40

[Ecuación 1]

% de actividad inhibitoria del compuesto de ensayo = [(resultado del ácido total del grupo de control – resultado del ácido total del grupo tratado con compuestos de ensayo)/resultado del ácido total del grupo de control] x 100

45

[Tabla 2]

	% de actividad inhibitoria
Ejemplo 2	93,5%
Ejemplo 8	90,5%
Ejemplo 22	88,1%

### Ejemplo de ensayo 3: Actividad inhibitoria del daño gástrico frente al daño gástrico inducido por indometacina en ratas

5 La actividad inhibitoria frente al daño gástrico de los compuestos preparados en los ejemplos 2 y 8 se midió usando un modelo de indometacina (Chiou, *et al.* 2.005, *Gastroenterology*, 128, pág. 63-73). Ratas Sprague Dawley (SD) macho (peso corporal 180-220 g) se dividieron en 5 grupos (n = 10) y se mantuvieron en ayuno durante 24 horas con acceso libre a agua. Al grupo de control se le administró oralmente 5 mL/kg de una disolución acuosa de metilcelulosa (MC) al 0,5%, y a los otros grupos se les administraron oralmente los compuestos de ensayo en suspensión en una disolución acuosa de metilcelulosa (MC) al 0,5% con una dosis de 2,0 mg/kg/5 mL. Por comparación, el compuesto del ejemplo 134 (ejemplo comparativo 1) y el compuesto del ejemplo 165 (ejemplo comparativo 2) de la Publicación de Patente Internacional N° WO2006/036024 se administraron oralmente con una dosis de 2,0 mg/kg/5 ml en suspensión en una disolución acuosa de metilcelulosa (MC) al 0,5%, respectivamente. 1 hora después de la administración oral, la indometacina se administró oralmente con una dosis de 80 mg/kg/10 mL. Después de 4 horas y 30 minutos, los animales de ensayo se sacrificaron para retirar el estómago. La superficie del estómago retirado se lavó con disolución salina y a continuación la mitad de ella se cortó a lo largo de la curvatura mayor del estómago. El estómago cortado se colocó en un dispositivo de sujeción, se fijó con una varilla de fijación extendiéndolo usando un fórceps y a continuación se midió el área con daño gástrico. El % de actividad inhibitoria de los compuestos de ensayo se calculó según la siguiente ecuación 2 y los resultados se muestran en la tabla 3.

[Ecuación 2]

20 % de actividad inhibitoria del compuesto de ensayo =  $[1 - (\% \text{ de área con daño gástrico del grupo tratado con los compuestos de ensayo}) / (\% \text{ de área con daño gástrico del grupo de control})] \times 100$

[Tabla 3]

	% de actividad inhibitoria
Ejemplo 2	91,8%
Ejemplo 8	92,2%
Ejemplo comparativo 1	66,8%
Ejemplo comparativo 2	44,4%

### Ejemplo de ensayo 4: Actividad antimicrobiana frente a la *H. Pylory*

25 La actividad antimicrobiana frente a la *H. Pylory* de los compuestos preparados en los ejemplos 8 y 22 se evaluó midiendo los valores de la concentración inhibitoria mínima (CIM) mediante el ensayo de susceptibilidad por el método de la dilución en agar. Las cepas de *H. Pylory* fueron suministradas por el banco de cepas aisladas de *Helicobacter* (HpKTCC, KNMRRC) en la clase de microbiología de la Escuela Profesional de Graduados en Medicina de la Universidad Nacional de Gyeongsang, Corea del Sur. El material de ensayo disuelto en DMSO se sometió a dilución a la mitad en serie con un tampón estéril para preparar una disolución de la muestra. En este punto, cada concentración de la disolución diluida en serie se ajustó para hacerla 10 veces la concentración usada para los ensayos de susceptibilidad. Por lo tanto, la concentración se ajustó para ser añadida a un volumen de 1/10 durante la preparación del medio. Mientras se calentaba un tanque de agua a 55 a 60°C, se añadieron 5 ml de la disolución de la muestra con cada concentración de la disolución diluida en serie, calentada a la misma temperatura, a un medio agar Brucella (alícuotas de 45 ml cada una) que contenía suero bovino al 10%, y se preparó para tener la concentración final de ensayo (concentración de ensayo: 5.000 µg/mL, 2.500 µg/mL, 1.250 µg/mL, 625 µg/mL, 312,5 µg/mL, 150 µg/mL, 75 µg/mL, 37,5 µg/mL, 18,75 µg/mL, 9 µg/mL, 4,5 µg/mL, y 2,25 µg/mL). Antes de que el medio endureciese, se dividió y se distribuyó en dos placas petri para preparar el medio para placas de agar. La *H. Pylory* cultivada en medio agar Brucella se preparó en cada suspensión bacteriana con PBS (5,0x10<sup>8</sup> CFU/mL) y se distribuyeron en pocillos del inoculador múltiple Steers. Las bacterias se inocularon sobre la superficie del medio para placas desde el lado de concentración elevada de sustancia al lado de concentración baja de sustancia usando el inoculador múltiple Steers. Después de cultivarlo en un incubador con CO<sub>2</sub> al 10% a 37°C durante 5 días, la presencia o ausencia de crecimiento de cada bacteria se identificó visualmente para determinar la concentración inhibitoria mínima (CIM, la menor concentración a la que la bacteria no se ha observado). Los resultados se muestran en las tablas 4 y 5.

[Tabla 4]

Nº	Número de acceso del banco	Nombre general (cepa)	CIM ( $\mu\text{g/mL}$ )	
			Ejemplo 8	Ejemplo 22
1	HPKTCCB0508	CH24	75	75
2	HPKTCCB0582	CH94	37,5	75
3	HPKTCCB0494	CH173	75	75
4	HPKTCCB0498	CH189	75	75
5	HPKTCCB0500	CH192	75	75
6	HPKTCCB0516	CH272	75	75
7	HPKTCCB0524	CH381	75	75
8	HPKTCCB0536	CH498	75	75
9	HPKTCCB0537	CH502	75	75
10	HPKTCCB0548	CH541	75	75
11	HPKTCCB0558	CH609	75	75
12	HPKTCCB0560	CH631	75	75
13	HPKTCCB0564	CH674	75	75
14	HPKTCCB0556	CH588	75	75
15	HPKTCCB0562	CH635	75	75
16	HPKTCCB0541	CH523	75	75
17	HPKTCCB0522	CH369	75	75
18	HPKTCCB0559	CH612	75	75
19	HPKTCCB0487	CH1056	75	75
20	HPKTCCB0007	52	75	75
21	HPKTCCB0004	45	75	75
22	HPKTCCB0017	118	150	75
23	HPKTCCB0021	127	75	75
24	HPKTCCB0024	134	75	75
25	HPKTCCB0040	164	75	75
26	HPKTCCB0051	193	75	75
27	HPKTCCB0606	CJH7	75	75
28	HPKTCCB0610	CJH9	75	75
29	HPKTCCB0594	CJH31	75	75
30	HPKTCCB0595	CJH33	75	75

[Tabla 5]

Nº	Número de acceso al banco	Nombre general (cepa)	CIM ( $\mu\text{g/mL}$ )	
			Ejemplo 8	Ejemplo 22
31	HPKTCCB0599	CJH50	75	75
32	HPKTCCB0596	CJH43	75	75
33	HPKTCCB0589	CJH13	75	75
34	HPKTCCB0587	CJH10	75	75
35	HPKTCCB0608	CJH8	37,5	75
36	HPKTCCB0100	26695	75	75
37	HPKTCCB3412	26695CHGKG	150	150
38	HPKTCCB0006	51	75	75
39	HPKTCCB0748	J99	75	75
40	HPKTCCB0047	183	150	75
41	HPKTCCB0055	198	75	75
42	HPKTCCB0058	205	75	75
43	HPKTCCB0061	210	75	75
44	HPKTCCB0068	221	75	75
45	HPKTCCB0071	228	75	75
46	HPKTCCB0088	302	75	75
47	HPKTCCB0075	236	75	75
48	HPKTCCB0496	CH175	75	75
49	HPKTCCB0074	235	75	75
50	HPKTCCB0722	G88001	75	75
51	HPKTCCB0725	G88007	75	75
52	HPKTCCB0020	126	150	75
53	HPKTCCB0026	138	75	75
54	HPKTCCB0023	133	37,5	75
55	HPKTCCB0035	156	150	75
56	HPKTCCB0037	159	150	75
57	HPKTCCB0233	92-82-1	75	75
58	HPKTCCB0152	92-157	75	75
59	HPKTCCB0182	92-33-1	75	75
60	HPKTCCB3392	SS1-P-4'	37,5	75

**Ejemplo de ensayo 5: Actividad inhibitoria del daño gástrico frente al daño gástrico inducido por etanol (EtOH) al 100% en ratas y efecto del aumento de los factores defensivos**

5

10

15

La actividad inhibitoria y los efectos de aumento del factor defensivo del compuesto preparado en el ejemplo 8 se midieron usando un modelo de daño gástrico inducido por etanol (EtOH) al 100% (Paul V. Tan *et al.*, 2.002, *Journal of Ethnopharmacology*, 82, págs. 69-74). Ratas Sprague Dawley (SD) macho (peso corporal 180-200 g) se mantuvieron en ayuno durante 24 horas con acceso libre a agua. Al grupo de control se le administraron oralmente 5 mL/kg de una disolución acuosa de metilcelulosa (MC) al 0,5%, y a los otros grupos se les administraron los compuestos de ensayo en suspensión en una disolución acuosa de MC al 0,5% con una dosis de 3,0, 10,0 y 30,0 mg/kg/5 mL. Por comparación, el compuesto del ejemplo 134 (ejemplo comparativo 1), el compuesto del ejemplo 165 (ejemplo comparativo 2) y el compuesto del ejemplo 166 (ejemplo comparativo 3) de la Publicación de Patente Internacional N° WO2006/036024 se administraron oralmente con la misma dosis en suspensión en una disolución acuosa de MC al 0,5% respectivamente. 1 hora después de la administración oral, se administró oralmente 1 ml de EtOH al 100%. 1 hora después de la administración del EtOH, los animales del ensayo se sacrificaron para retirar el estómago. Se raspó el moco de diez del total de 20 estómagos con un portaobjetos de vidrio y los contenidos de moco se analizaron

para calcular la DE<sub>50</sub>. Los resultados se muestran en la tabla 6. Para los 10 animales restantes, la superficie del estómago retirado se lavó con disolución salina y a continuación la mitad de ella se cortó a lo largo de la curvatura mayor del estómago. El estómago cortado se colocó en un dispositivo de sujeción, fijado con una varilla de fijación extendiéndolo usando un fórceps y a continuación se midió el área con daño gástrico para calcular la DE<sub>50</sub>. Los resultados se muestran en la tabla 7.

[Tabla 6]

	DE <sub>50</sub> para la secreción de moco (mg/kg)
Ejemplo 8	12,2
Ejemplo comparativo 1	26,9
Ejemplo comparativo 2	21,6
Ejemplo comparativo 3	22,1

[Tabla 7]

	DE <sub>50</sub> para el índice gástrico (mg/kg)
Ejemplo 8	13,4
Ejemplo comparativo 1	29,5
Ejemplo comparativo 2	30,9
Ejemplo comparativo 3	19,2

De los resultados de los ejemplos de ensayo 1 a 5 se puede observar que los compuestos según la presente invención no solo tienen una excelente actividad inhibitoria de la bomba de protones, actividad inhibitoria del daño gástrico y efectos de aumento del factor defensivo, sino también una excelente actividad de erradicación frente a la *H. Pylory*. En particular, el compuesto según la presente invención no solo tiene una excelente actividad inhibitoria de la bomba de protones, actividad inhibitoria del daño gástrico y efectos de aumento del factor defensivo, sino también una excelente actividad de erradicación frente a la *H. Pylory*, en comparación con un compuesto estructuralmente similar, por ejemplo un compuesto que bien no tiene sustituyentes o bien está sustituido con metilo en la posición 4 del pirrol.

#### Ejemplo de ensayo 6: Efectos inhibitorios sobre el GPCR

Con el fin de confirmar si los compuestos preparados en los ejemplos anteriores actúan como agonista o antagonista frente al GPCR diana, se realizó un ensayo de flujo de calcio en una placa de ensayo en la que se añadieron los compuestos preparados en los ejemplos, los vehículos de control y los compuestos de referencia, usando un equipo de lector fluorimétrico de placas de imagen (FLIPR tetra).

En ensayo de flujo de calcio se evaluó confiando el ensayo del perfilador de GPCR en los ensayos del panel de seguridad a Eurofins. Usando el colorante de calcio Fluo-8AM, se midió la excitación a una longitud de onda en el intervalo de 470 a 495 nm y la emisión se midió a una longitud de onda en el intervalo de 515-575 nm. El tampón de ensayo de GPCR para el ensayo de flujo de calcio se preparó añadiendo 20 mM de HEPES y 2,5 mM de Probenecid a una disolución salina equilibrada de Hanks (HBSS) para tener un pH de 7,4. Los compuestos de los ejemplos para la evaluación del GPCR se diluyeron con DMSO a una concentración de 10mM para preparar una disolución madre y a continuación se prepararon por dilución en el tampón de ensayo de GPCR a la concentración equivalente a tres veces la concentración final. En primer lugar, para la evaluación de los GPCRs, se evaluó la actividad inhibitoria de los compuestos de los ejemplos para una sola concentración de 10 μM y a continuación las dianas elegidas respectivas se diluyeron a ¼ a partir de 10 μM hasta el nivel inferior para calcular la concentración inhibitoria del 50% (CI<sub>50</sub>), preparados para un total de 8 concentraciones de 10, 2,5, 0,62, 0,15, 0,04, 0,01, 0,0024, 0,0006 μM y se llevó a cabo el ensayo de flujo de calcio para GPCR. Con el fin de evaluar la actividad agonista y antagonista, se determinó el % de la tasa de inhibición frente a la actividad del GPCR antes y después del tratamiento de los compuestos y la actividad inhibitoria de los compuestos de los ejemplos.

Como resultado, cuando la eficacia de la alfa-heth-5-HT y acetilcolina de los compuestos preparados en los ejemplos fue de 100%, se evaluó la tasa de inhibición (%) a una única concentración de 10 μM como se muestra en la tabla 8. Para algunos de los compuestos preparados en los ejemplos que tenían una tasa inhibitoria excelente, se calculó las concentraciones inhibitorias del 50% (CI<sub>50</sub>, μM), como se muestra en la tabla 9 siguiente.

ES 2 703 709 T3

[Tabla 8]

Ejemplo	5-HT2A	M1	M2
1	96,4	99,6	66,5
2	39,5	92,7	-4,7
3	94,0	87,0	76,9
4	96,0	55,8	22,0
5	69,1	93,7	75,1
6	101,9	93,1	15,1
7	42,3	65,6	0,8
8	101,7	101,3	100,7
9	61,1	74,7	18,3
10	100,9	96,2	77,6
11	101,7	97,2	79,4
12	101,4	93,1	28,7
13	101,8	100,2	99,4
14	99,9	94,9	48,1
15	30,1	87,1	62,1
16	101,9	95,4	69,7
17	101,9	85,2	60,1
18	98,1	91,2	42,1
19	101,8	100,8	101,8
20	99,2	102,7	90,5
22	102,1	98,0	100,3
24	62,2	93,4	22,0
26	99,0	101,2	89,2
27	99,1	101,1	100,3
28	97,6	99,4	61,9
29	35,7	68,4	19,4
30	100,4	94,3	43,0
31	101,3	100,0	98,6
32	10,6	52,6	10,8
33	96,7	81,5	29,0

[Tabla 9]

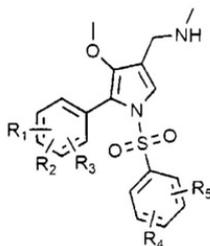
Ejemplo	5-HT2A	M1	M2
1	0,25	1,7	-
3	0,18	-	-
4	0,85	-	-
6	0,16	~3,0	-
8	0,11	0,14	0,65
10	0,36	1,3	-
11	0,2	1,8	-
13	0,076	0,11	0,51
14	0,21	~2,2	-
16	0,058	1,9	-
17	2,2	-	-
18	0,21	~2,1	-
19	0,12	0,43	0,82
22	0,033	0,37	1,0
24	0,062	> 1,0	> 10,0
27	0,057	0,051	0,18
28	0,067	0,55	-
30	-	1,4	-
31	0,042	0,073	-
33	1,7	-	-

- 5 Como se muestra en la tabla 8, se puede observar que los compuestos preparados en los ejemplos presentaban una tasa de inhibición elevada frente a los receptores 5-HT2A, M1 y M2 y por lo tanto podrían ser usados como antagonistas de estos receptores. Además, como se muestra en la tabla 9, los compuestos que tienen una tasa de inhibición elevada frente a los receptores 5-HT2A, M1 y M2 presentaron efectos inhibitorios excelentes sobre los receptores incluso para una cantidad pequeña de 3  $\mu$ M o menos.

**REIVINDICACIONES**

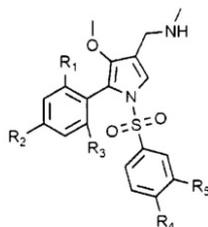
1. Un compuesto representado por la fórmula química 1 siguiente o una de sus sales farmacéuticamente aceptables:

[Fórmula química 1]

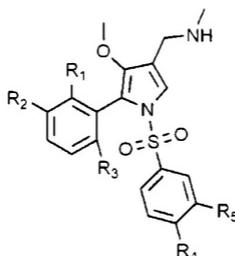


- 5 en la fórmula química 1,
- R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son, cada uno de ellos independientemente, hidrógeno o halógeno, con la condición de que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> no pueden ser simultáneamente hidrógeno, y
- R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> son, cada uno de ellos independientemente, hidrógeno, halógeno, alquilo de C<sub>1-4</sub>, alcoxi de C<sub>1-4</sub>, haloalquilo de C<sub>1-4</sub> o haloalcoxi de C<sub>1-4</sub>, con la condición de que R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> no pueden ser simultáneamente hidrógeno.
- 10
2. El compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables según la reivindicación 1,
- en el que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son, cada uno de ellos independientemente, hidrógeno, flúor o cloro, con la condición de que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> no pueden ser simultáneamente hidrógeno.
3. El compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables según la reivindicación 1,
- 15 en el que R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> son, cada uno de ellos independientemente, hidrógeno, cloro, flúor, metilo, trifluorometilo, metoxi o difluorometoxi, con la condición de que R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> no pueden ser simultáneamente hidrógeno.
4. El compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables según la reivindicación 1,
- en el que R<sub>1</sub> es halógeno, y R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son, cada uno de ellos independientemente, hidrógeno o halógeno.
5. El compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables según la reivindicación 1,
- 20 en el que R<sub>1</sub> es flúor, y R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son, cada uno de ellos independientemente, hidrógeno, flúor o cloro, o R<sub>1</sub> es cloro, y R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son hidrógeno.
6. El compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables según la reivindicación 1,
- en el que R<sub>4</sub> es halógeno, y R<sub>5</sub> es cloro, flúor, metilo, trifluorometilo, metoxi o difluorometoxi, o R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> son, cada uno de ellos independientemente, cloro o flúor.
- 25 7. El compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables según la reivindicación 1,
- en el que R<sub>1</sub> es flúor, y R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son, cada uno de ellos independientemente, hidrógeno o flúor, R<sub>4</sub> es hidrógeno y R<sub>5</sub> es cloro o trifluorometilo.
8. El compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables según la reivindicación 1,
- en el que el compuesto se elige entre el grupo representado por las siguientes fórmulas químicas 1-2 a 1-4:
- 30

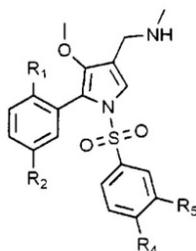
[Fórmula Química 1-2]



[Fórmula Química 1-3]



[Fórmula Química 1-4]



5

en las fórmulas químicas 1-2 a 1-4, R<sub>1</sub> a R<sub>5</sub> son como se han definido en la reivindicación 1.

9. El compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables según la reivindicación 1, en el que el compuesto se elige entre el grupo que consiste en los siguientes compuestos:

- 10
- 1) 1-(5-(2-fluorofenil)-4-metoxi-1-((3-clorofenil)sulfonil)-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina;
  - 2) 1-(5-(2-fluorofenil)-4-metoxi-1-((3-(trifluorometil)fenil)sulfonil)-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina;
  - 3) 1-(5-(2-fluorofenil)-4-metoxi-1-((3-metoxifenil)sulfonil)-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina;
  - 4) 1-(5-(2-fluorofenil)-4-metoxi-1-((3-difluorometoxifenil)sulfonil)-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina;
  - 5) 1-(5-(2-clorofenil)-4-metoxi-1-((3-metoxifenil)sulfonil)-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina;

15

  - 6) 1-(5-(2-fluoro-4-clorofenil)-4-metoxi-1-((3-clorofenil)sulfonil)-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina;
  - 7) 1-(5-(2-fluoro-4-clorofenil)-4-metoxi-1-((3-(trifluorometil)fenil)sulfonil)-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina;
  - 8) 1-(5-(2,4-difluorofenil)-1-((3-fluorofenil)sulfonil)-4-metoxi-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina;
  - 9) 1-(5-(2,4-difluorofenil)-1-((3-(trifluorometil)fenil)sulfonil)-4-metoxi-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina;
  - 10) 1-(5-(2,4-difluorofenil)-1-((3-metilfenil)sulfonil)-4-metoxi-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina;

20

  - 11) 1-(5-(2,4-difluorofenil)-1-((3-metoxifenil)sulfonil)-4-metoxi-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina;
  - 12) 1-(5-(2,4-difluorofenil)-1-((3-difluorometoxifenil)sulfonil)-4-metoxi-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina;
  - 13) 1-(5-(2,6-difluorofenil)-1-((3-fluorofenil)sulfonil)-4-metoxi-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina;

- 14) 1-(5-(2,6-difluorofenil)-1-((3-clorofenil)sulfonil)-4-metoxi-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina;
- 15) 1-(5-(2,6-difluorofenil)-1-((3-(trifluorometil)fenil)sulfonil)-4-metoxi-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina;
- 16) 1-(5-(2,6-difluorofenil)-1-((3-metilfenil)sulfonil)-4-metoxi-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina;
- 17) 1-(5-(2,6-difluorofenil)-1-((3-metoxifenil)sulfonil)-4-metoxi-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina;
- 5 18) 1-(5-(2,6-difluorofenil)-1-((3-cloro-4-fluorofenil)sulfonil)-4-metoxi-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina;
- 19) 1-(5-(2,6-difluorofenil)-1-((3,4-difluorofenil)sulfonil)-4-metoxi-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina;
- 20) 1-(5-(2-fluoro-6-clorofenil)-1-((3-fluorofenil)sulfonil)-4-metoxi-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina;
- 21) 1-(5-(2-fluoro-6-clorofenil)-1-((3-clorofenil)sulfonil)-4-metoxi-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina;
- 22) 1-(1-((3-fluorofenil)sulfonil)-4-metoxi-5-(2,4,6-trifluorofenil)-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina;
- 10 23) 1-(1-((3-clorofenil)sulfonil)-4-metoxi-5-(2,4,6-trifluorofenil)-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina;
- 24) 1-(1-((3-trifluorometilfenil)sulfonil)-4-metoxi-5-(2,4,6-trifluorofenil)-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina;
- 25) 1-(1-((3-metoxifenil)sulfonil)-4-metoxi-5-(2,4,6-trifluorofenil)-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina;
- 26) 1-(1-((3,4-difluorofenil)sulfonil)-4-metoxi-5-(2,4,6-trifluorofenil)-1H-pirrol-3-il)-N-metanamina;
- 27) 1-(1-((3-fluorofenil)sulfonil)-4-metoxi-5-(2,3,6-trifluorofenil)-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina;
- 15 28) 1-(1-((3-clorofenil)sulfonil)-4-metoxi-5-(2,3,6-trifluorofenil)-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina;
- 29) 1-(1-((3-trifluorometilfenil)sulfonil)-4-metoxi-5-(2,3,6-trifluorofenil)-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina;
- 30) 1-(1-((3-metoxifenil)sulfonil)-4-metoxi-5-(2,3,6-trifluorofenil)-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina;
- 31) 1-(5-(2,5-difluorofenil)-1-((3-fluorofenil)sulfonil)-4-metoxi-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina;
- 32) 1-(5-(2,5-difluorofenil)-1-((3-trifluorometilfenil)sulfonil)-4-metoxi-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina; y
- 20 33) 1-(5-(2,5-difluorofenil)-1-((3-metoxifenil)sulfonil)-4-metoxi-1H-pirrol-3-il)-N-metilmetanamina.

10. El compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables según la reivindicación 1,

en el que la sal farmacéuticamente aceptable es la sal de hidrocloreuro o fumarato.

11. Una composición farmacéutica para su uso en la prevención y el tratamiento del daño gastrointestinal debido a la úlcera del tracto gastrointestinal, la gastritis, la esofagitis péptica o la *H. Pylory*, que comprende el compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10.

12. Una composición farmacéutica para su uso en la prevención y el tratamiento de enfermedades mediadas por el receptor de la 5-HT o mediadas por el receptor muscarínico de la acetilcolina, elegidas entre la depresión, trastorno bipolar, esquizofrenia, autismo, neurosis obsesivo-compulsiva, trastorno de ansiedad, migraña, hipertensión, trastorno alimentario, síndrome del intestino irritable (IBS), úlcera péptica, neuropatía diabética, asma y vejiga hiperactiva, que comprende el compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable según una de las reivindicaciones 1 a 10.